

FACULTE DE MEDECINE DE CAEN
=====

Année 1972

N° 65

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplome d'Etat)

par

M. DECIS François
né le 16 Novembre 1942 à PACY-sur-EURE (27)

présentée et soutenue publiquement le

1 MARS 1972

Titre de la thèse :

LES RHABDOMYOSARCOMES
=====

Revue Générale
à propos de 14 cas suivis et traités
au Centre François BACLESSE de CAEN

-!-!-!-

Président : Monsieur le Professeur LEMENAGER



Reproduction du sceau original de la faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438



Par délibération en date du 29 Mars 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

.....

PROFESSEURS

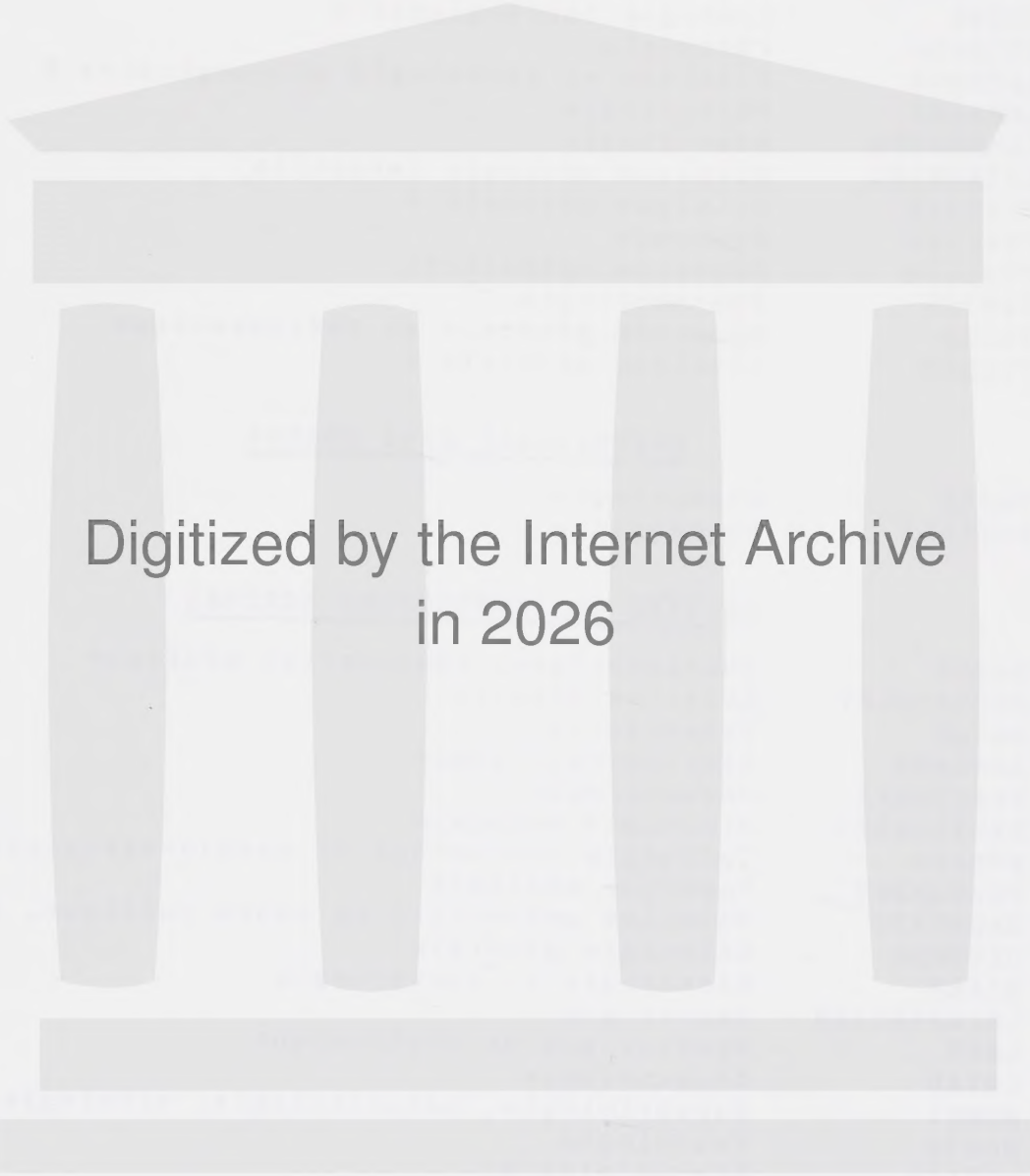
MM. PORIN	Clinique médicale A
BONNET	Clinique obstétricale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIBE	Clinique chirurgicale A
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Sémiologie
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. FABRE	Physiologie
POILPRE	Psychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BRION	Psychiatrie
DAVERNE	Electro-radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
EVARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FERNANDEZ	Physique médicale
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
IZARD	Histologie et embryologie
LECHEVALIER	Neurologie
LEVY	Gynécologie et obstétrique
LOYAU	Rhumatologie
MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
MORIN	Neurologie
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THERET	Histologie et embryologie
THOMAS	Immunologie, hématologie
VENEZIA	Pédiatrie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550819_0020

A Monsieur le Docteur ABBATUCCI
DIRECTEUR du C.A.C.

et toute son équipe,

A tous ceux qui ont aidé à la réalisation de la
présente thèse.

A Monsieur le Professeur LEMENAGER

qui nous a fait l honneur
d'accepter la présidence
de notre thèse

En témoignage de notre re-
connaissance

A Monsieur le Doyen PORIN (†)

A Monsieur le Professeur ROUSSELOT (†)

A ma FEMME,
ma fille ISABELLE,
mon fils NICOLAS,

A mon PERE,
ma MERE,

A mon BEAU-PERE (in memorium +)
ma BELLE-MERE.

P L A N

I - INTRODUCTION.

II - HISTORIQUE.

III - CLINIQUE

- Texte d'introduction
- Etude clinique :
 - signes révélateurs
 - examen clinique
 - inspection,
 - palpation,
 - métastase,
 - signes généraux,
 - diagnostic.
- Examens complémentaires :
 - radiologie
 - simple,
 - artériographie,
 - lymphographie,
 - examen biologique et exploration fonctionnelle isotopique.
- Texte conclusif.

IV - PRELEVEMENT AU FIN D'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE :

- Biopsie simple.
- Examen extemporané.

V - ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATION :

- Technique
- Histogénèse
- Cytologie
- Classification
- RMS polymorphes :
 - macroscopie
 - microscopie

- RMS embryonnaires :
 - ° macroscopie
 - ° microscopie
- RMS botryoïdes :
 - ° macroscopie
 - ° microscopie
- RMS alvéolaires :
 - ° macroscopie
 - ° microscopie
 - ° résultats des colorations spéciales.
 - ° diagnostic positif
 - ° diagnostic différentiel.

VI - THERAPEUTIQUE :

- La Chirurgie
- La Radiothérapie :
 - ° technique
 - ° résultats.
- La Chimiothérapie :
 - ° les armes
 - ° résultats.
- Indications.

VII - LES CAS DE RHABDOMYOSARCOMES DU CENTRE FRANCOIS

BACLESSE :

- Quelques observations détaillées
- Tableau des 14 cas ayant un recul suffisant.

VIII - CONCLUSIONS GENERALES.

LES RHABDOMYOSARCOMES :

Revue Générale

à propos de 14 cas suivis et traités
au CENTRE FRANCOIS BACLESSE de CAEN

~ 1 ~

INTRODUCTION

=====

~ 2 ~

"Toutes les chances de guérison d'une tumeur maligne des tissus mous reposent dans les mains du médecin qui pratique le premier geste thérapeutique".

Cet avertissement d'Arthur Purdy STOUT en 1946, est tout-à-fait d'actualité. En effet, les rhabdomyosarcomes, tumeur conjonctive maligne faite de cellules dont les aspects rappellent ou caricaturent ceux du tissu musculaire strié squelettique, possèdent une extension métastatique si rapide et un tel indice de mortalité que, 25 ans après l'avertissement de STOUT, tout faux départ, tout retard, aura engagé irrémédiablement le pronostic vital.

Cette mise en garde avait cependant un caractère un peu didactique du fait de l'extrême rareté de la tumeur dont STOUT eut le mérite de codifier les caractères histologiques. Il n'en est plus de même aujourd'hui où la mise en évidence de nouveaux types anatomopathologiques en fait une néoplasie frappant les deux sexes et tous les âges avec une fréquence non négligeable (c'est même l'une des plus souvent observée dans les premières années de la vie).

Toutefois, si les rhabdomyosarcomes tuent beaucoup, il faut dire que grâce à eux progresse la lutte contre le cancer. La situation, souvent sinon visible du moins palpable et mesurable des tumeurs, a permis d'évaluer "scientifiquement" les effets des armes chimiques et radiothérapiques. Enfin, sa reproductibilité et son induction dans les espèces animales en font un néoplasme expérimental de choix.

~ II ~

HISTORIQUE

=====

En 1854, C.O. WEBER décrivait dans les annales d'anatomie pathologique de VIRCHOW, une tumeur de la langue chez un jeune homme de 21 ans. Cette tumeur fut enlevée chirurgicalement mais réapparut après. Elle renfermait des cellules musculaires striées à tous les stades de différenciation, de la forme adulte à la forme embryonnaire. Quelque cette formation ne fut pas appelée cancer par WEBER, il semble bien qu'il s'agissait d'un rhabdomyosarcome. Cette observation est considérée comme le premier cas de rhabdomyosarcome publié dans une revue médicale.

DURANTE, ABRIKOSSOF et KLEMPERER, à la fin du XIXème siècle, eurent le mérite de mettre un point final aux polémiques entraînées par la classification des rhabdomyosarcomes dans le cadre des tumeurs musculaires.

Dans la première moitié du XXème siècle, c'est le problème thérapeutique qui retint l'attention. Les chirurgiens français DURAND dès 1910, puis LECENE et MONDOR étaient déjà bien conscients des insuffisances de la chirurgie d'exérèse simple puisqu'ils préconisaient la myomectomie large.

En 1938, au XLII Congrès Français de Chirurgie, MOULONGUET et POLOSSON allaient plus loin. Ils pensaient que la seule intervention valable était l'amputation bien à distance de la tumeur, voire la désarticulation du membre. Mais ils ne pouvaient se réjouir des résultats obtenus l'amputation élargie améliorait bien pauvrement le pronostic à distance tout en grevant lourdement le pronostic immédiat.

Après la deuxième guerre mondiale, Arthur Percy STOUT mettait en évidence toute une série de caractères histologiques précis permettant de porter le diagnostic de

rhabdomyosarcome malgré leur polymorphisme. Cette étude anatomo-pathologique a permis également de faire entrer dans le cadre des rhabdomyosarcomes des tumeurs que l'on ne pouvait considérer jusqu'ici comme tels.

En 1950, STOBBE et DARGEON découvraient une nouvelle forme histologique, le rhabdomyosarcome embryonnaire : il siège le plus souvent dans la tête ou le cou d'enfant ou d'adulte jeune, mais peut malgré tout être rencontré à tout âge et dans n'importe quelle localisation.

En 1956, RIOPELLE et THERIAULT identifiaient une forme méconnue qu'ils nommaient rhabdomyosarcome alvéolaire. Peu après, HORN et ENTERLINE confirmaient l'existence de ce type histologique et proposaient une classification et une nomenclature générale des rhabdomyosarcomes en quatre genres

- la forme isolée par STOUT appelée rhabdomyosarcome
POLYMORPHE.

- le rhabdomyosarcome ALVEOLAIRE type RIOPELLE.

- le rhabdomyosarcome EMBRYONNAIRE.

et enfin ils rattachaient aux rhabdomyosarcome les tumeurs botryoïdes, tumeurs embryonnaires siégeant le plus souvent sous la muqueuse des cavités naturelles, du tractus génito-urinaire ou des canaux biliaires avec un aspect macroscopique en grain de raisin. Cependant si, incontestablement, il est possible de retrouver dans ces tumeurs des éléments musculaires striés, voire des doubles striations, il semble bien que ce caractère ne soit qu'accessoire et partiel au sein d'une tumeur embryonnaire. Aussi les auteurs, tant Américains (ALBORES - SAAVEDRA) que Français (SCHWEISGUTH) ainsi que l'Organisation Mondiale de la Santé dans sa classification des tumeurs, retenaient les trois grandes formes de rhabdomyosarcomes suivantes : POLYMORPHES (type STOUT), ALVEOLAIRES (type RIOPELLE) et EMBRYONNAIRES.

L'Organisation Mondiale de la Santé, pour sa part, ajoute même une quatrième catégorie : les rhabdomyosarcomes MIXTES contenant les formes histologiques insuffisamment différenciées pour entrer dans l'une des trois grandes catégories.

Dans la dernière décennie, c'est le traitement des rhabdomyosarcomes qui retint à nouveau l'attention avec la dualité chirurgiens et radiologues. DEL REGATO publiait une remarquable étude sur la radio-sensibilité des tumeurs des tissus mous. CASSADY se livrait à une étude comparée des effets de la radiothérapie et de la chirurgie sur une localisation privilégiée des rhabdomyosarcomes : l'orbite. Ces travaux sont à opposer à ceux des chirurgiens PORTERFIELD, ASHTON et JONES pour la même localisation. Mais il faut également citer les noms de PACK et EBERHART dont les statistiques portent les plus de cent ans.

Mais à peine un compromis avait-il permis de poser les indications des divers schémas thérapeutiques, qu'une troisième arme venait brouiller les cartes; la chimiothérapie encore considérée comme parent pauvre car, en ses débuts, en effet, plus toxique qu'efficace. Ce n'est que depuis fort peu de temps qu'ont été synthétisées des molécules efficaces dans le traitement des rhabdomyosarcomes. SUTOW en 1966, puis PRATT, en publiaient les premières études statistiques. Depuis les rapports concluants se multiplient, avec la vincristine en particulier.

R.D. HILGERS, G.D. MALHASIAN Jr et E.H. SOUL de la Mayo Clinic en 1970, soulevaient à nouveau le problème de la classification. Ils pensaient que parmi les sarcomes botryoïdes se trouvaient d'authentiques rhabdomyosarcomes embryonnaires dont la configuration botryoïde avait été induite par la croissance sous l'épithélium d'une cavité naturelle. Ils appuyaient cette hypothèse sur l'étude de 98 cas de sarcomes botryoïdes du vagin et d'autres localisations : les caractères

histologiques des rhabdomyosarcomes embryonnaires y étaient régulièrement retrouvés. Il n'était pas observé de tissu hétérologue mais seulement du tissu musculaire strié néoplasique.

~ ~ ~ ~ ~

- III -

CLINIQUE

=====

On a voulu demander à la clinique de distinguer les types histologiques de rhabdomyosarcomes (polymorphe, embryonnaire, alvéolaire et botryoïde). Cela peut paraître illogique étant donné qu'il s'agit de distinction essentiellement anatomo-pathologique. Certes, la forme polymorphe touche plus souvent le tronc et les extrémités de l'adulte, la forme embryonnaire la tête et le cou d'enfant ou d'adolescent; la forme alvéolaire, elle, se distingue par un pourcentage beaucoup plus élevé de métastases lymphatiques (environ 75 % à la première consultation). Mais tout peut se voir.

Cependant, la forme botryoïde, forme clinique du rhabdomyosarcome embryonnaire sera de diagnostic clinique facile puisque isolé sur son aspect : en grain de raisin, siégeant sous la muqueuse des cavités naturelles (vagin...). Mais, une fois de plus, c'est l'anatomo-pathologiste qui posera le diagnostic de rhabdomyosarcome alors que le clinicien ne peut parler que de sarcome botryoïde.

Il est une chose certaine, c'est qu'il ne peut y avoir de diagnostic de rhabdomyosarcome sans histologie; à fortiori, il n'y a pas de diagnostic de type histologique de rhabdomyosarcome sans examen anatomo-pathologique approfondi. Est-ce à dire que la clinique n'a qu'un intérêt histologique dans l'étude des rhabdomyosarcomes et qu'il suffit d'adresser à l'anatomo-pathologiste un bout de quoi que ce soit qui ressemble de près ou de loin à une tumeur, pour faire oeuvre médicale juste et utile ?

Avec les rhabdomyosarcomes, il faut agir vite et bien. En effet, il ne faut pas perdre de temps, car avec les rhabdomyosarcomes les choses vont vite, très vite.

Mais il ne faut pas qu'un excès de précipitation puisse entraîner un geste thérapeutique inadéquat dont les conséquences seraient vitales. Peut-on escamoter le temps clinique dans cette optique ?

Seul, un examen clinique bien conduit permettra de porter le diagnostic probable de rhabdomyosarcome dans sa forme classique de tumeur du muscle strié squelettique. Dans les localisations plus difficiles, ou dans les aspects trompeurs, le fait que le clinicien ait évoqué le diagnostic permettra au chirurgien de ne pas pratiquer de gestes aux conséquences fâcheuses, mais au contraire, un geste concerté avec le clinicien, l'anatomo-pathologiste... et le radiothérapeute, voire le chimiothérapeute, même dans ce premier temps diagnostic.

INCIDENCE : les rhabdomyosarcomes constitueraient d'après les différentes séries publiées (environ un millier de cas) 10 à 25 % des sarcomes des tissus mous. Ce large éventail est dû, non point au progrès de l'histologie, mais au fait que sous le vocable RMS, on a peu souvent, pour ne pas dire jamais, parlé de la même chose : les critères d'identification et la classification des RMS ont subi de nombreuses modifications.

Il semble que ce soit la plus fréquente des tumeurs mésenchymateuses malignes de la tête et du cou de l'enfant et de l'adolescent. SUTOW, sur une statistique de 1000 enfants atteints de néoplasie maligne, relève 7,8 % de RMS. Si l'on ne retient que les tumeurs solides, le pourcentage s'élève à 13,4 %. Les RMS occuperaient le 6ème rang des tumeurs des tissus mous pour l'ensemble de la population.

Les RMS constitueraient 0,5 % des cancers en général. En rapport avec la masse de muscles striés squelettiques, ce pourcentage est extrêmement faible. Différentes

hypothèses à ce propos ont été soulevées. D'aucun attribue ce fait à la modeste activité mitotique du tissu musculaire.

SEX-RATIO : parmi les grandes séries de RMS publiées, il a presque toujours été noté un plus grand nombre de cas survenus chez des personnes du sexe masculin que féminin (55 sur un total de 71 pour LINSCHIED, 62 hommes pour 52 femmes pour STOUT...). Sur l'ensemble des séries la relation avec le sexe n'est pas évidente et semble négligeable.

AGE DE SURVENUE : les RMS ont été décrits à tous les âges de la vie du nouveau-né au nonagénaire.

SIGNES REVELATEURS : le symptôme qui motive de loin, le plus souvent, la première consultation, est la présence d'une masse.

Le pourcentage de malade s'étant plaint d'une tuméfaction est variable dans les différentes séries publiées mais toujours très élevé : STOUT fait état de 88,5 %, LINSCHIED de la Mayo Clinic fait ressortir un pourcentage un peu plus faible, mais encore très élevé: 68 %.

Au total, environ deux malades sur trois ont présenté comme unique signe révélateur une tumeur progressivement croissante, bien limitée, d'aspect bénin.

La masse tumorale n'a été douloureuse initialement que dans moins de 1/4 des cas.

Dans l'immense majorité des cas, le RMS dans sa forme commune a un début extrêmement innocent, masquant le redoutable pronostic attaché à une évolution si foudroyante. Cependant, il a été décrit des formes quiescentes à ce stade pendant des mois, voire des années avant que ne fut pratiqué le premier geste thérapeutique.

Il existe également des aspects, qui, pour trompeurs qu'ils fussent, ont le mérite d'attirer l'attention. Mais ce sont des pièges mortels car si le véritable diagnostic n'est pas établi, les chances de survie deviennent extrêmement minces. Il en est ainsi, entre autre, des aspects pseudo-inflammatoires pouvant simuler une ostéomyélite ou un abcès. Le RMS peut également se présenter comme un hématome précédé ou non d'un traumatisme. A ce propos, s'il est commun en cancérologie de retrouver, évoquée par le malade, la notion de traumatisme, antérieure parfois d'un nombre respectable d'années, cet antécédent est relevé particulièrement souvent dans les RMS (près de 10 % des observations !).

Les RMS, quelle que soit leur topographie, ont donné lieu à des signes généraux dont l'étiologie reste obscure : hypoglycémie, par exemple, très troublante. Mais on a également décrit, associé ou isolé, toute une série de signes : fièvre, toux, des signes neurologiques variés (paralysie, paraplégie, parésie, névralgie, radiculalgie...).

Enfin, selon le siège de la tumeur primitive, puis des métastases, qui sont souvent extrêmement précoces dans l'évolution, les RMS pourront donner lieu à tout un cortège de signes.

Il faut mettre en évidence les signes thoraciques en rapport avec une tumeur du sterno-cléïdo-hyoïdien par exemple, et les signes abdominaux en rapport avec une tumeur du psoas dont le diagnostic n'est certes pas évident.

Au niveau de la tête et du cou, les signes révélateurs seront particulièrement riches et précoces car la tumeur ne peut prendre d'expansion sans se manifester bruyamment par une compression ou une obstruction ou, beaucoup plus rarement, une hémorragie. Les RMS de l'extrémité cé-

phalique ont pu ainsi entraîner des paralysies des nerfs crâniens, des obstructions des voies respiratoires, ou une dysphagie (dans les localisations laryngées). Mais là encore les RMS peuvent prendre le masque d'une affection bénigne : angine, otite, laryngite.

Certaines localisations pourront entraîner des tableaux particuliers, mais il ne faut pas oublier que dans l'immense majorité des cas, le début de l'affection est muet et que dans les localisations profondes ou viscérales, ce n'est qu'à un stade déjà avancé qu'une séméiologie suffisamment riche attirera l'attention. C'est pourquoi, malgré la rareté de cette affection, il faudra évoquer un RMS de la prostate dont le traitement ne sera pas banal devant une infection urinaire avec ou sans épisode de rétention d'urine et ce, d'autant plus que le sujet sera jeune. De même il faudra évoquer un RMS du testicule ou du cordon, voire du muscle crémaster, devant une tuméfaction du scrotum, qu'elle soit douloureuse ou non et ce, même si son étiologie paraît évidente : traumatisme récent. Une lourdeur du flanc avec hématurie et infection urinaire devra soulever le problème d'une étiologie rhabdomyosarcomateuse rénale, encore une fois, même si d'autres étiologies paraissent plus vraisemblables, ne serait-ce que par l'argument de fréquence. Enfin, la présence d'un ptosis, d'une photophobie, d'une diplopie, d'un strabisme, associés ou isolés, doit être évocatrice, d'une localisation rhabdomyosarcomateuse orbitaire, dont le pronostic un peu plus favorable doit inciter à mettre en route le plus tôt possible le traitement adéquat.

Dans la série de malades traités au Centre François BACLESSE de CAEN, prétexte à la revue générale des RMS pratiquée ici, toutes les tumeurs, sauf une, se sont révélées initialement par une tuméfaction. Deux néoplasmes seulement furent douloureux également à ce stade. Deux fois la masse fut considérée cliniquement comme kystique, deux fois comme en

rapport avec un traumatisme récent. Par ailleurs, il a été évoqué initialement les diagnostics suivants : arthrose, ostéomyélite, hernie, furoncle et hématome.

INSPECTION : même en dehors de la forme botryoïde où la vue d'une tumeur en grappe de raisin permet d'emblée de poser le diagnostic de sarcome botryoïde, l'inspection constitue un temps non négligeable de l'examen clinique. Elle permet de préciser le siège de la tumeur, par rapport à la racine du membre en particulier, élément très important pour le pronostic et l'indication du geste chirurgical.

SIEGE : d'après les différentes séries publiées, il semble que les RMS siègent le plus souvent aux membres : presque 2/3 des cas. Ces localisations pourraient paraître favorables, malheureusement, plus de la moitié se trouve à la racine des membres. De ce fait, plus de 2/3 des cas de RMS se trouvent en position chirurgicale très défavorable. Ainsi, d'emblée, apparaissent les limites de la chirurgie, malgré les prodiges opératoires (désarticulations inter-ilio-abdominale et inter-scapulo-thoracique).

En dehors des extrémités, on trouve avec une grande fréquence des RMS des régions orbitaires, périnéale et périanale. Quant aux autres localisations, elles sont variées, et trop même, pour pouvoir donner une statistique cohérente et la plupart sont inaccessibles cliniquement.

Il a été décrit des RMS des sinus maxillaire et sphénoïde, du pharynx, du larynx, du palais, de la langue, de la région parotidienne, de l'amygdale, du cavum, du voile du palais. Le tractus génito-urinaire peut recéler un RMS du rein, de la prostate, de la vessie, du cordon ou de la vaginale du testicule. Le poumon même peut être le siège d'un RMS primitif.

Quant aux sarcomes embryonnaires botryoïdes, qu'il est possible de distinguer dès l'inspection, ils siègent habituellement dans le tractus génito-urinaire : vagin, anus et rectum, mais également dans les voies biliaires où alors leur expression clinique est différée.

VOLUME : Le volume est le deuxième facteur important souvent accessible dès l'inspection. D'un point de vue dynamique, ce volume peut croître à vitesse très variable mais souvent rapidement (les extrêmes vont de 2 semaines à 50 ans). Il existe également de brusques augmentations de volume en rapport avec des hémorragies intratumorales.

ASPECT : l'aspect lisse, régulier ou bosselé, témoignant d'adhérence au plan cutané est secondaire. L'état de la peau, tendue, luisante, rosée ou rouge en cas de réaction pseudo-inflammatoire ne devra surtout pas conduire à un geste thérapeutique inadéquat : incision... L'ulcération de la peau témoignera d'une évolution avancée, donc de pronostic encore plus réservé, à moins que la tumeur ne siège superficiellement.

PALPATION : pour riche de renseignements qu'ait été l'inspection, c'est la palpation, le temps capital de l'examen clinique. Elle permet de préciser le volume du néoplasme et surtout d'apprécier quel est le groupe musculaire intéressé : lorsqu'on fait contracter le muscle dans lequel la tumeur s'est développée, elle se fixe, s'immobilise et ses contours, noyés dans la masse du parenchyme musculaire durci, perdent leur précision.

La palpation permet aussi d'apprécier l'extension locale de la tumeur dans toutes les directions, sa limitation, sa mobilité par rapport à la peau, au plan profond, à l'os, ses rapports avec les artères. Les touchers pelviens

d'utilité évidente pour les sarcomes botryoïdes seront également indiqués pour juger du développement endopelvien d'une tumeur de la fesse.

On s'est plu à opposer deux formes : encapsulée et infiltrante. C'est une distinction dont il faut bien connaître les limites. Car, d'une part, il n'y a jamais de véritable capsule et d'autre part, il n'y a pas de différence suffisamment nette dans l'évolution de ces deux formes. Cependant, il faut connaître l'existence de ces formes pseudo-encapsulées qui peuvent en imposer extérieurement pour une tumeur bénigne et indiquer une énucléation bien tentante mais fort dangeueuse. Quant à la forme infiltrante, elle prendra une grande importance dans les régions où la chirurgie radicale n'a guère de marge de recul : racine des membres.... Aux extrémités, le geste chirurgical sera suffisamment à distance de la tumeur pour que la distinction entre les deux formes ait quelque importance.

La consistance de la tumeur peut être très variable : dure lorsqu'elle est riche en collagène, molle souvent par place, lorsque la tumeur est le siège de processus nécrotique ou hémorragique; dans ce dernier cas, lorsque l'hémorragie est récente, la tumeur peut en imposer pour un hématome ou lorsqu'elle est rouge, tendue, présenter un abcès pseudo-inflammatoire et ressembler à un abcès. L'appréciation de la consistance est d'importance pronostic mineur mais peut mettre des chirurgiens à l'abri de bien des surprises. Ces derniers avaient d'ailleurs cru bon d'isoler la forme clinique avec hémorragie intratumorale dont l'exérèse locale était particulièrement difficile. Ces distinctions ont perdu de leur valeur depuis que la chirurgie d'exérèse est unanimement condamnée.

L'extension à distance comprendra bien entendu la palpation des aires ganglionnaires.

LES ADENOPATHIES : Lorsque la tumeur siège aux extrémités des membres, les aires ganglionnaires satellites sont bien accessibles à la palpation. Mais la présence d'adénopathies banales est fréquente, aussi ne faudrait-il pas perdre de vue les caractères distinctifs des adénopathies cancéreuses : dures, roulant sous le doigt, indolores....., tout en connaissant les limites de la clinique (pas de certitude sans examen histologique).

Lorsque la tumeur siège aux racines des membres, ou en d'autres localisations dont les aires ganglionnaires sont inaccessibles aux cliniciens, il est évident que sera indiquée la pratique d'examen complémentaires afin de mettre en évidence d'éventuelles adénopathies. La lymphographie sera l'examen majeur, ayant définitivement supplanté des techniques anciennes bien que non dépourvues de valeur en leur temps (opacification veineuse ou artérielle espérant mettre en évidence des compressions de celles-ci par les adénopathies.....).

Mais la lymphographie est également indiquée pour les tumeurs des extrémités dont l'extension lymphatique doit être réellement appréciée et ce d'autant plus que l'on sait qu'une étape ganglionnaire peut avoir été sautée dans la propagation.

Cependant, il ne faut surtout pas perdre de vue que les RMS ne se propagent pas uniquement par voies lymphatiques et que la voie sanguine entraîne un essaimage quasi ubiquitaire extrêmement précoce.

Dans les différentes séries publiées dans la littérature, le pourcentage d'adénopathies initiales est de l'ordre de 10 à 20 %.

En conséquence, l'absence d'adénopathie clinique (et paraclinique) ne permet pas de porter un pronostic optimiste. La présence et le siège des adénopathies, par contre, sont des éléments essentiels pour le chirurgien.

METASTASES : La recherche de l'extension, quelle que soit la taille du RMS primitif, quelle que soit sa localisation et qu'il y ait ou non des adénopathies satellites, doit comprendre une recherche minutieuse et approfondie des métastases.

En effet, les métastases surviennent très tôt dans l'évolution des RMS (entre 1/3 à 1/4 des cas à la première consultation en milieu spécialisé). C'est là un problème majeur. Ce sont les métastases qui, entraînent le plus souvent l'issue fatale, sauf lorsque le RMS primitif siège à la tête ou au cou. Dans ces cas, le taux de métastase est plus faible, soit que le décès survienne trop tôt du fait de la tumeur primitive, soit qu'il s'agisse de localisations qui anatomiquement ne favorisent pas l'extension métastatique (orbite par exemple).

Dans toutes les statistiques, les métastases siègent de loin le plus fréquemment dans le poumon, puis dans la plèvre, la peau, le tissu sous-cutané, les os. Les autres localisations sont de moindre fréquence : foie, rein, rate, ovaires, testicules, encéphale. Mais il faut également citer le pancréas qui, inexplicablement, est relativement souvent le siège de métastases.

Malheureusement, cliniquement, ces métastases ne sont souvent décelables qu'au stade ultime de la maladie. Tout devra être mis en oeuvre malgré tout pour déceler cliniquement les signes en faveur des métastases, car la richesse des examens para-cliniques actuels, ne doit pas faire oublier un vieil adage qui prétend que l'on ne trouve que ce que l'on cherche.

D'autant plus que les résultats "mathématiques" des explorations doivent toujours être confrontés avec la clinique.

Mais il faut avouer que l'essentiel des métastases ne peut être décelé par l'examen clinique seul. Il faudra le secours des examens biologiques et des explorations fonctionnelles les plus fins pour découvrir les métastases en temps utile. En effet, sinon la chirurgie, du moins la radiothérapie ou la chimiothérapie, pourront avoir quelques chances d'efficacité sur les métastases que si elles se trouvent tout à leur début, à un stade infra-clinique.

La connaissance des métastases et de leur siège est capitale pour juger de la situation. En effet, à quoi bon pratiquer une désarticulation inter-iléo-abdominale, s'il existe des métastases multiples et inaccessibles. A l'opposé, on a décrit des survies très prolongées après chirurgie simultanée du RMS primitif et d'une métastase pulmonaire unique.

SIGNES GENERAUX : Les signes généraux sont minces : fièvre le plus souvent sans support mais parfois en rapport avec la surinfection d'une tumeur ulcérée (dans ce dernier cas associée à une légère hyper-leucocytose).

L'anémie est fréquente mais trop faible pour entraîner une sémilogie clinique sauf dans une période terminale où elle fait partie du tableau cachectique.

DIAGNOSTIC : Sur quels éléments cliniques évoquer ou poser le diagnostic de RMS ? Bien sûr, sur la présence d'une masse en plein parenchyme musculaire ou d'une tumeur en grain de raisin botryoïde saillant du vagin. Mais il faut évoquer aussi un RMS devant un hématome musculaire suspect précédé ou non d'un traumatisme ou devant un tableau bâtarde d'ostéomyélite ou d'abcès.....

Toux, hémoptysie, dyspnée, attireront l'attention sur le poumon et le médiastin, mais un RMS hyoïdien peut également entraîner cette séméiologie (encore qu'une métastase pulmonaire puisse en être beaucoup plus vraisemblablement l'origine).

Des signes abdominaux peuvent être en rapport avec un RMS du psoas.....

Ptosis, photophobie, diplopie, strabisme, peuvent traduire un RMS orbitaire.....

Il serait fastidieux et inutile de décrire tous les tableaux pouvant être entraînés par telle ou telle localisation particulière des RMS. Mais, au total, ce qu'il faut, c'est penser au RMS.

Il ne peut y avoir de diagnostic positif clinique de RMS. Certes, une tumeur située au niveau des parties molles musculaires des membres, de la tête ou du cou, a une probabilité relativement importante d'être un RMS. Mais le simple fait que le clinicien puisse retenir le diagnostic de RMS comme possible, bien que peu probable, devra modifier toute sa conduite.

Bien que le diagnostic différentiel soit affaire d'histologiste, quels autres diagnostics le clinicien devra-t-il évoquer ou écarter ?

- un hématome calcifié,
- une myosite ossifiante qui peut faire penser à une tumeur musculaire dans sa forme localisée,
- une tumeur vasculaire dont les caractères classiques - couleur, pulsation, peuvent être compliqués lorsqu'elle est profonde (ou que le RMS siège à proximité d'une artère dont il transmet les battements).

- une tumeur synoviale qui a un siège juxta-articulaire ou au niveau des gâines tendineuses,
- un neurinome qui ne s'exprime pas nécessairement par une sémilogie neurologique (alors que le RMS peut entraîner des signes neurologiques par compression ou envahissement d'un nerf),
- un kyste hydatique du muscle mais qui souvent touche plusieurs muscles et dont l'anamnèse est particulière (séjour en pays d'endémie).

Sans le secours de la radiologie, il sera difficile d'écarter une tumeur lipomateuse dont la densité radiologique est plus faible que celle des tissus environnants. Il en sera de même pour les tumeurs osseuses qui sont habituellement plus dures, plus profondes; mais un RMS des membres, développé dans un muscle profond, peut simuler une tumeur osseuse. S'il existe un remaniement osseux par envahissement ou une réaction par contiguité, même la radiographie ne permettra de faire le diagnostic différentiel.

Enfin, seule l'histologiste pourra faire la différence entre un RMS et un sarcome fibro-blastique ou un réticulo-sarcome.

Au total, il a été passé en revue les diagnostics différentiels suivants :

- affections bénignes : hématomes,
 myosite,
 lipome,
 kyste hydatique.
- tumeurs vasculaires.
- tumeurs synoviales.
- neurinomes.
- affections malignes : sarcome fibroblastique,
 réticulosarcome,
 ostéosarcome.

Il paraît peu utile de rechercher le diagnostic différentiel de chaque localisation particulière, alors que dans celles-ci le problème aura été inverse. C'est-à-dire qu'il aura d'abord fallu penser qu'il puisse s'agir d'un RMS. Ceci d'ailleurs obligerait à passer en revue une bonne partie de la pathologie.

Faut-il rappeler que toute tumeur des tissus mous est justiciable d'un examen histologique ? Depuis C.O. WEBER en 1854, il a été souvent décrit des tumeurs qui, enlevées chirurgicalement, réapparaissent après. Et si l'on regarde d'un oeil critique les séries non point historiques mais contemporaines de RMS, il ressort qu'un pourcentage important de RMS ont été enlevés et sont revenus. C'est que d'une part, il n'y a pas de critère clinique (et para-clinique) absolu de bénignité (même pas la durée d'évolution) et que d'autre part, la forme pseudo-encapsulée d'apparence bénigne du RMS est assez répandue.

Il faut rappeler une nouvelle fois que le diagnostic d'un RMS et d'une tumeur des tissus mous est impossible sans le secours d'examen histologique. Aussi les diagnostics différentiels pour satisfaisants qu'ils fussent intellectuellement ne peuvent exclure un bon examen anatomo-pathologique.

Au total, à la fin de l'examen clinique, le médecin aura obtenu des renseignements fragmentaires certes, mais de valeur sur le siège, le volume et l'extension de la tumeur et sur la présence d'adénopathies et de métastases. Ces renseignements vont devoir être étoffés et complétés grâce aux examens complémentaires.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Dans quel optique faut-il aborder les examens complémentaires et para-cliniques ? Certes, il est possible, quoique difficile, de tout faire systématiquement. En réalité même, dans les RMS, on sera appelé à pratiquer de nombreuses explorations. Mais il paraît plus logique, en dehors des examens dits de routine, d'orienter les recherches afin de tirer le maximum des résultats obtenus et de les confronter sans se livrer à un jeu de puzzle.

RADIOS :

L'examen radiographique simple apporte des éléments essentiels dans l'étude des RMS.

La radiographie nécessite une certaine technique appropriée aux tissus mous : "tension basse, utilisation de films sans écran, à grain fin, emploi de localisateurs, compression chaque fois qu'elle est réalisable. Des clichés à pénétration progressivement croissante permettent d'analyser les éléments voisins de la tumeur et de les dissocier. Des artifices photographiques, renforceurs de contrastes, en particulier le logetron, simplifient considérablement la technique et permettent d'améliorer la qualité de la reproduction d'images souvent fines". Enfin, il sera largement fait usage du procédé de tomographie.

Les RMS se traduit par des plages d'opacité arrondies, ovalaires polycliques, ou sans systématisation possible, à contours flous, irréguliers, ou même réguliers.

La tumeur peut retentir sur les tissus voisins en les densifiant, ce qui contribue à créer le flou des contours et la difficulté de dissocier les opacités tumorales.

Elle peut retentir sur le derme et le tissu sous-dermique voisin et à distance en l'infiltrant. La peau est alors épaissie. Le sous-derme perd sa transparence normale, devient cloisonné en de multiples petites logettes irrégulières. On peut voir des images de calcification qui se traduisent simplement par des plages denses.

Quels sont les enseignements qu'apporte cet examen radiographique ? Il permet de localiser la lésion dans les différentes couches superficielles ou profondes des tissus mous et de la limiter. Encore que le RMS apparaît le plus souvent radiographiquement comme une tumeur à contours relativement réguliers refoulant les muscles voisins et que l'infiltration des tissus péri-tumoraux ne soit le plus souvent pas visible sur les clichés. Il permet également de mettre en évidence des calcifications intra-tumorales.

Quelles conclusions peut-on tirer de l'examen radiographique ? En l'absence de signes inflammatoires, de troubles vasculaires, d'intervention chirurgicale sur la région lymphatique de la racine du membre, les signes cutanés ou sous-dermiques permettent de prévoir la malignité de la tumeur et dans certains cas son degré. Mais en aucun cas, il n'y a certitude de malignité à fortiori de RMS.

L'examen radiographique pourra aider également au diagnostic différentiel avec une tumeur lipomateuse dont la densité radiographique est moindre que celle des tissus environnants, ou avec une tumeur osseuse si le RMS a respecté l'os voisin. Sinon le diagnostic différentiel devient des plus ardu.

L'examen radiologique enfin, va être extrêmement utile dans la recherche des métastases. Les métastases

pulmonaires que l'on sait être les plus fréquentes sont heureusement accessibles à l'examen radiographique simple et aux examens tomographiques (parfois même découvertes avant le RMS primitif). Il en est de même des autres localisations fréquentes métastatiques : plèvre, tissu sous-cutané et os. L'examen radiographique des os sera heureusement guidé par la clinique : existence de signes de compression médullaire par exemple incitera à un examen particulièrement attentif du rachis en cause.

Au total, l'examen radiographique aura utilement contribué au diagnostic positif, au diagnostic différentiel et à la recherche des métastases du RMS. Il sera essentiel pour suivre l'évolution.

Mais les possibilités de la radiographie ne se limitent pas aux examens sans préparation simple et tomographique.

Les radiographies, après opacification par un produit de contraste des intestins (lavements barytés), permettront de juger de l'extension du RMS de la fesse, que les touchers pelviens (toucher rectal et toucher vaginal) ne pouvaient que bien imparfaitement évaluer.

Dans le même but, il sera procédé à une urographie intraveineuse mais également dans le cas où serait soupçonné un RMS du rein ou de la prostate.

Les voies biliaires pourront également être explorées radiographiquement après opacification orale ou veineuse.

ARTERIOGRAPHIE :

Mais chaque fois que la localisation le permettra, le procédé de choix, pour juger de l'extension du RMS primitif, sera l'artériographie. Le principe en est l'opacification du réseau artériel puis veineux par cathétérisme et injection d'un produit de contraste dans une artère importante irriguant la région où siège la tumeur.

Les RMS dévient souvent le trajet des gros vaisseaux et entraînent un réseau vasculaire hypertrophié à leur niveau. Les vaisseaux ont souvent des bords irréguliers. On observe une tache vasculaire au temps phlébographique.

L'artériographie permet de conclure : tumeur vraisemblablement maligne, origine musculaire probable, mais ne permet de poser à elle seule le diagnostic de RMS.

LYMPHOGRAPHIE :

Le deuxième examen majeur faisant appel à la radiographie est la lymphographie. Il a déjà été fait allusion à celle-ci à propos de la recherche clinique des adénopathies. En effet, les recherches cliniques et lymphographiques sont indiscutablement liées (et même celles-ci sont également liées à l'examen anatomo-pathologique des dites adénopathies).

Le principe en est l'opacification des voies lymphatiques par cathétérisme d'un vaisseau lymphatique et injection d'un produit de contraste en amont de la zone tumorale puis en radiographies du réseau lymphatique profond ainsi mis en évidence. Il n'est pas besoin d'insister sur l'importance, pour le chirurgien, de connaître l'extension lymphatique pour poser les indications opératoires.

En effet, le moindre fragment tumoral, laissé en place après exérèse d'une tumeur apparemment bien encapsulée, donnera lieu à une récurrence locale à une vitesse ahurissante (sans parler des métastases non évidentes). Il a été décrit des récurrences en moins de 15 jours, exceptionnellement bien sûr, mais celles en 2 à 3 mois sont très fréquentes.

Cependant, il ne faut pas perdre de vue que le pronostic vital est le plus souvent fonction de la diffusion métastatique et que malheureusement celle-ci ne se fait pas uniquement par voies lymphatiques mais également par voies sanguines. Aussi ne peut-on d'un point de vue pronostic accorder à la lymphographie la même valeur que pour la thérapeutique. Elle représente un examen majeur pour le chirurgien.

EXAMENS BIOLOGIQUES ET EXPLORATIONS FONCTIONNELLES :

Quels examens biologiques, quels dosages, quelles explorations fonctionnelles seront pratiqués chez un malade suspect de RMS ?

- Un Hémogramme : il sera le plus souvent normal mais parfois relèvera une légère anémie (3,8 millions) que la clinique ne pouvait mettre en évidence.

Beaucoup plus rarement on retrouvera les anémies importantes rapportées par RIOPELLE et THERIAULT dans leur description princeps des RMS alvéolaires. Dans ces cas, à la phase de généralisation, qui a suivi d'ailleurs de peu le début, on note d'importants troubles de la crase sanguine. Ces désordres ont entraîné : hémorragies répétées, ecchymoses avec hypoprothrombinémie (30 %) qui pouvaient expliquer ces anémies. Mais en l'absence de spoliation sanguine, il a été observé des anémies sévères :

jusqu'à moins de 1 million de globules rouges. RIOPELLE et THERIAULT soulevaient l'hypothèse étiologique d'une invasion de la moëlle. En faveur de cette théorie, la constatation de réaction "leucémoïde" avec normoblastémie, un taux sanguin d'éléments jeunes de la série rouge de 80 % et enfin la réviviscence hématopoïétique de la rate et à un moindre degré du foie furent rapportés. Cette infiltration néoplasique de la moëlle rouge fut d'ailleurs vérifiée sur des frottis médullaires prélevés à distance de toute métastase macroscopiquement visible.

- Une légère hyperleucocytose est parfois rencontrée en cas de RMS avec ulcération surinfectée.
- La vitesse de sédimentation est normale ou subnormale ainsi que la fibrinémie, du moins au début de l'évolution.
- Il a été signalé des hypoglycémies troublantes.
- L'électrophorèse ne semble pas être d'importance primordiale.
- Le médullogramme sera pratiqué systématiquement non point tant pour juger d'un envahissement malgré tout rare par le RMS, mais surtout pour juger de la solidité de l'organe hématopoïétique. C'est de la moëlle en effet que va dépendre la possibilité de conduire un traitement radiothérapique et surtout chimiothérapique efficace.
- Les dosages de l'urée sanguine et urinaire seront pratiqués à titre systématique mais avec un plus haut intérêt lorsque sera soupçonnée une localisation rénale du RMS. Il sera alors également pratiqué des épreuves de

clearance, un compte d'Addis, un examen cyto-bactériologique..... et bien sûr une urographie intraveineuse. Un examen radio-isotopique sera également le bienvenu.

- Le taux de prothrombine et l'étude de la crase sanguine seront également recherchés systématiquement, d'autant plus qu'une intervention chirurgicale est prévisible. Mais, la possibilité de métastases hépatiques attirera plus particulièrement l'attention sur ce secteur. Dans le même ordre d'idée, seront pratiqués les tests de flocculation hépatique (GROS, MAC LAGAN.....); les tests de traversée, le dosage des transaminases SGPT. Enfin l'étude radio-isotopique (scintigramme hépatique) sera un élément précieux en collaboration avec la péritonéoscopie si nécessaire.
- Les phosphatases alcalines seront suivies de près, étant donné la fréquence des métastases osseuses qui, par ailleurs, ne feront pas seulement l'objet d'une recherche radiologique simple, mais d'une recherche radio-isotopique (test au strontium).
- Le poumon, outre les radiographies simples et tomographies, subira également des explorations fonctionnelles approfondies (test au xénon), à la recherche des métastases et également d'insuffisance respiratoire contre-indiquant l'utilisation de certaines thérapeutiques : radiothérapie, chimiothérapie à la bléomycine par exemple. Une médiastinoscopie pourra également être utile.
- Le dosage des prolans trouvera son indication en cas de localisation testiculaire.

A l'issue de l'examen clinique et des examens complémentaires tout au long desquels est apparue la nécessité

de l'étude anatomo-pathologique, il est possible de se demander pourquoi le prélèvement biopsique a été si longtemps différé alors que l'on soupçonne un RMS et que l'on sait à quelle vitesse évolue cette tumeur. Pourquoi tant d'investigations complémentaires, pourquoi une étude si minutieuse avant que d'assurer le diagnostic par une biopsie. Bien sûr, de nombreux examens rassemblés ici par commodité ne seront pratiqués qu'après la biopsie ou si la nécessité le commande, ou en cours d'évolution.

Quels sont les éléments essentiels que le clinicien par son examen et à l'aide d'exploration complémentaire s'est efforcé de rassembler et ce, dès qu'il a soupçonné le RMS, avant que de confier son malade au chirurgien.

C'est que les RMS, à un degré moindre que les mélanomes certes, sont extrêmement dangereux à manipuler. Il est possible que ce soit en rapport avec leur possibilité de métastases par voie sanguine. On a décrit des états quiescents ayant duré 50 ans (cinquante !) avant le premier geste thérapeutique. Il ne faut pas compter sur ce fait malgré tout ! A l'opposé, on a décrit des récurrences locales en moins de 15 jours après exérèse que le chirurgien avait cru complète, et la moyenne se situe en mois.

Aussi, pas de geste irréfléchi, insuffisant, incorrect qui puisse favoriser une diffusion métastatique. Il faut que le premier geste thérapeutique soit le premier de toute une série de gestes prévus, autant qu'il est possible, dans un plan thérapeutique cohérent. Il faut, comme dans un jeu d'échec, essayer de prévoir toutes les alternatives et les solutions qui en découleraient : d'où la nécessité du maximum d'information.

Il faut des renseignements précis sur la tumeur elle-même, son extension propre et ses adénopathies satel-

lites pour pouvoir savoir s'il faudra amputer, où, pourquoi et comment. Il faut des informations sur les métastases qui reposent le problème du traitement du RMS primitif en même temps que leur propre problème thérapeutique : chirurgie si unique et accessible, sinon radiothérapie ou chimiothérapie.

Aussi, tous les dosages, toutes les explorations, tous les examens qui pourront permettre de mieux répondre à ces questions seront pratiqués en priorité.

~~~~~



- IV -

PRELEVEMENT AU FIN  
D'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE  
=====



Nous préférons ce titre à celui de biopsie car, en effet, il semble bien que la biopsie soit un examen que l'on ne dut pratiquer que la "main forcée".

Les conclusions des examens cliniques et para-cliniques amenaient naturellement à l'examen anatomo-pathologique de la tumeur et de ses adénopathies satellites, voire de ses éventuelles métastases.

Le deuxième temps diagnostic va donc être chirurgical. Ce geste diagnostic doit constituer également, sinon un geste thérapeutique, ce qui serait l'idéal, du moins un acte tel qu'il ne puisse entraver une thérapeutique ultérieure : il faut penser à la nécessité d'une amputation ou d'une désarticulation en gardant de la peau et des tissus pour étoffer un moignon.....

L'idéal serait que le chirurgien put d'emblée ajuster son geste à la nature de la tumeur et pratiquât une exérèse simple pour les tumeurs bénignes encapsulées, une exérèse large, voire une amputation, pour les tumeurs malignes non rhabdomyosarcomateuses, et une exérèse en vue d'amputation plus ou moins large pour les RMS. Mais nous savons que, actuellement, les examens cliniques et para-cliniques sont impuissants à diagnostiquer un RMS. Certes, mais des examens aussi minutieux et complets que ceux précédemment décrits, ont permis de conclure, avec un doute raisonnable : il s'agit d'une tumeur vraisemblablement bénigne ou d'une tumeur vraisemblablement maligne.

Essayons d'envisager chacune des éventualités :

- tumeur vraisemblablement bénigne, de petite taille. Le prélèvement de la masse tumorale en vue de l'examen histo-



logique doit être autant que possible complet : c'est-à-dire qu'il importe de faire une exérèse large d'emblée de toutes tumeurs des parties molles, quand elle est techniquement réalisable, et non pas se contenter d'une fraction de la tumeur. Il faut donc essayer de passer au large dans tous les plans, y compris le plan cutané, sans chercher à voir la tumeur. Ce qui revient à dire que toutes les tumeurs des parties molles, même offrant un plan de clivage évident, où l'on sera tenté de faire une simple énucléation, doivent être enlevées largement.

Une telle décision chirurgicale peut paraître sévère. Elle impliquera le plus souvent au minimum une cicatrice, peut être une greffe..... Mais la forme pseudo-encapsulée du RMS n'est pas une vue de l'esprit. Et il ressort de toutes les séries publiées, tant historiques que contemporaines, que bien souvent les RMS sont apparus, même au chirurgien, comme des tumeurs bénignes.

- tumeur vraisemblablement bénigne de grosse taille, ou dont l'exérèse au large nécessiterait le sacrifice de fonction ou d'organe important. Il faut se résoudre à ne pratiquer qu'un prélèvement biopsique.

Il faut remarquer que la conclusion "vraisemblablement bénigne" repose sur autre chose qu'une intuition : elle repose non seulement sur un examen clinique approfondi mais sur une recherche minutieuse clinique et para-clinique d'adénopathie néoplasique satellite et de métastase.

Sans ces recherches, le prélèvement biopsique sans précaution d'une tumeur des parties molles même encapsulée pouvant être un RMS serait pour le moins irréfléchi.



~ tumeur vraisemblablement maligne. Il n'est pas possible de prévoir toutes les éventualités. Mais il y a quelques principes directeurs qu'il faut s'efforcer de suivre. Deux cas peuvent être envisagés en particulier :

- . la tumeur n'a qu'une faible probabilité d'être un RMS, ont permis de conclure les examens clinique et para-clinique. Il faut pratiquer le geste le plus compatible avec le traitement ultérieur de l'affection causale la plus vraisemblable. Mais, il faut que le chirurgien sache qu'il peut malgré tout, avoir affaire à un RMS. Les principes directeurs seront donc, s'il s'agit d'une petite tumeur : exérèse large, s'il s'agit d'une grosse tumeur : biopsie extrêmement prudente, afin de ne pas "contaminer" le champ ou de ne pas hâter une dissémination métastatique déjà si rapide. Enfin, dans les deux cas, prévoir la nécessité d'une réintervention après le résultat histologique : ne pas sacrifier un lambeau cutané dont l'absence se ferait sentir pour couvrir un moignon....
- . la tumeur a une forte probabilité d'être un RMS. Si un traitement conservateur est envisageable (pas d'adénopathie ni de métastase, tumeur heureusement située) ou que différentes raisons interdisent un traitement chirurgical "radical" : myomectomie d'emblée au minimum. Si la désarticulation simple ou élargie paraît devoir être l'acte thérapeutique adéquat : une biopsie prudente pour affirmer le diagnostic sera pratiquée. Enfin, dans les cas où la situation, l'étendue des métastases..... contre-indiquent un geste chirurgical<sup>radical</sup>, il sera pratiqué une biopsie pour obtenir un diagnostic histologique précis. Ce diagnostic n'a pas seulement un intérêt scientifique, il guidera l'utilisation des autres armes thérapeutiques : radiothérapie (s'agit-il d'une tumeur radio sensible ?) et chimio-



thérapie (à quel agent la tumeur sera la plus sensible ?).

Mais si le chirurgien effectue un acte thérapeutique pour son propre compte, il travaille en même temps en collaboration avec l'anatomo-pathologiste et le clinicien : il lui faut donner à l'histologiste, la pièce en entier, sans l'ouvrir et à fortiori sans la fractionner. Il faut orienter la pièce de manière à pouvoir lui demander de préciser les directions des envahissements locaux et en particulier dans quelles directions l'exérèse a pu être insuffisante, pour lui demander une étude histologique topographique. L'histologiste sera au courant de toute l'histoire clinique, des résultats des investigations clinique et para-clinique, afin de faciliter un diagnostic histologique souvent très difficile lorsqu'il s'agit de tumeur des parties molles.

#### Examen extemporané :

Mais si le chirurgien peut apporter des enseignements précieux à l'anatomo-pathologiste, la réciproque, dès cette étape, est vraie. L'anatomo-pathologiste peut en effet collaborer, quasi dans la salle d'intervention, avec le chirurgien, par la pratique de l'examen extemporané.

Que faut-il attendre de l'examen extemporané ? C'est un examen intéressant mais dont il faut bien connaître les limites; limites qui sont de deux ordres, du fait de l'homme : il faut un anatomo-pathologiste très familiarisé avec cette méthode et du fait de la technique : il faut un certain temps pour pratiquer les différentes colorations des diverses coupes et surtout pour les examiner. En dehors de la recherche des doubles striations qui peut



prendre plusieurs heures, il n'est pas possible de poser un diagnostic sérieux trop rapidement. Le temps sera toujours trop long pour le chirurgien, et ce d'autant plus qu'il travaillera en ayant interrompu le courant sanguin et ..... toujours trop court pour l'anatomo-pathologiste. Une déduction pratique est que pour faire gagner un temps précieux à l'équipe médicale, il faut que le bloc opératoire possède une annexe du laboratoire d'anatomo-pathologie.

Quels sont les avantages ? La biopsie simple "contaminera" le champs opératoire et favorisera la diffusion métastatique par voie sanguine. Avec l'examen extemporané, le chirurgien peut travailler, dans les meilleurs cas, en interrompant la circulation sanguine (garrot ou clampage). Une section refroidie de la tumeur est examinée au microscope. Sur ce fragment, l'histologiste entraîné peut trancher entre bénignité et malignité, premier point extrêmement important. Deuxième point, de moindre importance en ce qui concerne les RMS, l'examen extemporané permet de dire si l'exérèse a été suffisamment large et éventuellement dans quel plan elle a été insuffisante.

Dans quelles mesures l'examen extemporané permet-il de modifier le schéma d'action précédemment décrit :

- pour les tumeurs bénignes, il permet de n'enlever que selon leur nécessité et non en fonction d'hypothèse péjorative. L'avantage n'est pas mince pour le malade qui voit ainsi réduit au minimum son préjudice esthétique ou fonctionnel. Mais surtout le chirurgien bénéficie d'une tranquillité d'esprit sans pareille, lui permettant de se consacrer sans remord à son acte chirurgical et de l'adapter exactement aux circonstances.



- pour les tumeurs malignes, le bénéfice ressortira pour les tumeurs à faible probabilité rhabdomyosarcomateuse dont l'exérèse large sera justifiée. Mais l'avantage sera surtout pour les tumeurs à forte probabilité rhabdomyosarcomateuse où, en fait, l'on hésite souvent entre RMS ou tumeur bénigne. Si l'éventualité maligne survient, les probabilités de RMS sont telles qu'une intervention importante peut être conduite d'emblée en espérant qu'elle sera suffisante et définitive. Mais lorsqu'une amputation ou d'autres gestes chirurgicaux majeurs sont en cause, il est bien sûr nécessaire d'attendre le résultat des inclusions à la paraffine.

- - - - -



- V -

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATION

=====



L'examen anatomo-pathologique va permettre de poser le diagnostic de RMS d'une part, et son type histologique d'autre part. Mais avant que de décrire les aspects morphologiques et microscopiques de ces différentes variétés, il peut être bon de faire un rapide rappel de quelques notions connexes pouvant aider au difficile problème diagnostique des tumeurs des tissus mous rhabdomyosarcomateuses.

Le fait que l'élément essentiel, la fibre musculaire avec sa double striation ne soit bien visible que dans une minorité des cas, n'est pas pour simplifier la tâche de l'anatomo-pathologiste. Il paraît donc nécessaire de connaître le plus à fond possible les RMS, non seulement dans tous leurs aspects biologiques et histologiques, mais éventuellement leur histogénèse, leur cytologie, leur caractère biochimique, etc., afin d'avoir le maximum d'éléments pour assurer le diagnostic. Malheureusement, il faut bien dire que toutes ces notions ne sont pas totalement élucidées,

#### HISTOGENESE :

Les RMS sont par définition des tumeurs malignes d'origine musculaire striée. Dans certains cas, (MASSON MONTPELLIER), le point de départ du néoplasme serait dans un tissu rhabdomyoblastique embryonnaire qui aurait persisté au sein du tissu musculaire strié adulte dans une zone qui en est normalement dépourvu. Dans d'autres cas, il est inutile de faire jouer un mécanisme de dysembryogénèse car la cellule musculaire adulte pourrait se différencier et se multiplier anarchiquement en une tumeur maligne, puisque le muscle peut régénérer dans certaines circonstances. Certains ont soulevé l'hypothèse que le RMS se développe dans le muscle squelettique qui a régénéré après un trauma-



tisme. Par ailleurs, divers agents chimiques et physiques tels le méthylcholenthrène, le triaminoazopyrimidine et le cobalt ont pu induire des RMS sur l'animal de laboratoire. Enfin des études utilisant les techniques d'immuno-fluorescences ont pu montrer les différences entre le tissu musculaire adulte et le tissu rhabdomyosarcomateux.

L'étude de la cellule musculaire souche et de sa maturation a permis de mettre en évidence que, lorsque la maturation est telle que la cellule souche possède un matériel enzymatique capable de synthétiser la myosine, en même temps apparaît la strie cytoplasmique transversale.

Le rhabdomyoblaste primitif a les caractères cyto-  
logiques suivants : il est de taille assez grande, de forme globuleuse presque ronde ou en forme de poire, avec un gros noyau clair et vésiculeux avec des nucléoles, le cytoplasme est éosinophile quelquefois dense, en général finement granuleux. Quelques rhabdomyoblastes peuvent avoir plusieurs noyaux disposés soit au centre, soit à la périphérie.

Puis la cellule rhabdomyoblastique, initialement globuleuse ou polyédrique, s'allonge en fuseau (aspect cylindrique (rubanné sur les coupes histologiques)). En même temps les noyaux se multiplient et se disposent en file au centre du cylindre sarcoplasmique. Puis, alors que la différenciation endosarcoplasmique des fibres contractiles se poursuit, d'abord à la périphérie puis au centre, les noyaux viennent se disposer à la périphérie. Quand les fibres sont toutes orientées longitudinalement, seule d'abord n'est visible que la strie longitudinale, puis apparaît ensuite la strie transversale.



## CYTOLOGIE :

L'aspect microscopique des RMS est en général caractérisé par un polymorphisme tel qu'il n'est souvent pas possible de mettre en évidence un aspect caractéristique ou suffisamment typique; les éléments cellulaires sont souvent tout à fait atypiques, indifférenciés. Mais en fait ce mélange de tant de types histologiques, cette disparité de structure, sont le caractère le plus saillant des RMS.

Les anatomo-pathologistes initialement estimaient indispensables, pour porter le diagnostic de RMS de mettre en évidence une striation transversale dans le cytoplasme des éléments tumoraux. Actuellement, ils s'accordent pour juger ce critère comme extrêmement utile mais non nécessaire puisqu'il peut faire défaut dans les formes les plus atypiques et indifférenciées des RMS. Il leur paraît suffisant pour le diagnostic de représer ce que certains appellent l'équivalent d'une strie transversale (HIRAMOTO, FIOCCA) : des granulations cytoplasmiques acidophiles disposées soit anarchiquement soit parfois longitudinalement. Pour d'autres (STOUT, EVANS, RAKOV), le caractère acidophile du cytoplasme est l'élément majeur, les granulations et leurs orientations n'étant qu'accessoires.

La strie transversale est le témoin d'une maturation avancée de la cellule musculaire en rapport avec un processus biologique complexe. La cellule musculaire néoplasique, dans la plupart des cas, n'est pas suffisamment fonctionnelle et ne porte pas de strie. Ces stries sont en rapport avec une ébauche de contractions. Il y a différenciation et anaplasie fonctionnelle du rhabdomyoblaste immature.



HIRAMOTO a conduit une intéressante étude tendant à montrer la relation entre les stries transversales et la présence de myosine dans la fibre musculaire striée. En effet, la cellule musculaire adulte ne présenterait une strie transversale que lorsqu'elle est capable de synthétiser la myosine. HIRAMOTO utilise les techniques d'immuno-fluorescence avec des anticorps antimyosine : les épreuves sont positives dans les RMS embryonnaires, mais non dans les RMS adultes. Il s'ensuit que les RMS adultes ont suivi une régression anaplasique telle qu'ils ont le plus souvent perdu la faculté de synthétiser la myosine, ce qui s'exprime morphologiquement par l'absence de strie transversale. Le rhabdomyoblaste n'a pourtant pas perdu toute activité enzymatique, mais au lieu de molécule bien ordonnée de myosine conduisant à l'aspect de stries transversales, il développe une synthèse anarchique dont les granulosités diffuses seraient les témoins.

D'après STOUT et EVANS, malgré l'absence de strie transversale, le diagnostic de rhabdomyosarcome peut être retenu s'il existe un grand polymorphisme cellulaire avec des cellules géantes polynucléées au cytoplasme éosinophile granuleux, des cellules en ruban, quelquefois associées en tandem l'une contre l'autre, des cellules en raquette de tennis ou en massue. Bien entendu, la présence de stries transversales donne une certitude diagnostique quasi indiscutable.

Parmi les différents éléments cellulaires tumoraux des RMS, on peut observer les types cytologiques suivants

I - des cellules géantes quasi monstrueuses dont le cytoplasme est éosinophile et granuleux le plus souvent. Ces cellules possèdent un ou plusieurs noyaux, soit compacts, très riches en chromatine, soit très gros, clairs et vésiculeux. Ces noyaux peuvent être centraux ou disposés à la périphérie.



- 2 - lorsque le cytoplasme périnucléaire présente de fines vacuolisations claires de glycogène, leurs confluen- ces peuvent parfois entraîner un aspect de halo péri- nucléaire.

Les étroits ponts cytoplasmiques rayonnants du noyau à la membrane basale qui séparent des vacuoles géan- tes entraînent l'aspect dit de "cellule araignée".

- 3 - la cellule caractéristique des éléments de petite taille du RMS ressemble à un lymphocyte avec son noyau arrondi riche en chromatine et son cytoplasme extrêmement réduit.
- 4 - les éléments cellulaires n'entrant pas dans les caté- gories cellules géantes ou petites cellules rondes ou leurs variantes, sont appelés cellules intermédiaires. C'est un groupe en réalité extrêmement disparate, dont le dénominateur commun semble être la présence d'un cytoplasme granuleux ou parfois d'une strie longitudi- nale beaucoup plus rarement transversale. La forme peut être allongée, en ruban ou en fuseau ou le plus souvent en raquette.
- 5 - entre les cellules rhabdomyoblastiques s'interpose une substance fondamentale faiblement acidophile, parfois anhiste, parfois délicatement fibrillaire.
- 6 - la coloration au P.A.S. étudiée par FIOCCA met en évi- dence dans le cytoplasme, des cellules géantes et aus- si dans celui des cellules intermédiaires des granula- tions P.A.S. + couleur pourpre, d'autant plus intense qu'elles sont volumineuses, en rapport avec la présen- ce de matériel glycogénique.



visible sous forme d'une trame au contour particulier, présentant parfois des dilatations, des étranglements.

8 - au sein des proliférations myoblastiques malignes, se trouvent de nombreuses formations vasculaires plus ou moins vastes, aux parois fines, autour desquelles les rhabdomyoblastes se disposent en palissade comme dans les péricytomes. La fragilité de la paroi vasculaire est à l'origine de fréquentes hémorragies intra-tumorales. Quelques vaisseaux peuvent être complètement ou en partie occlus par des amas rhabdomyoblastiques. Ces thromboses vasculaires expliquent le caractère fréquemment nécrotique de ces tumeurs.

#### TECHNIQUE :

L'anatomo-pathologiste dispose de toute une série de colorations :

- hématoxyline éosine,
- hématoxyline-acide phosphotungstique (coloration de REGAUD ou MALLORY),
- trichrome de MASSON,
- coloration de la réticuline de WILDER ou FOOTE,
- P.A.S. (acide périodique de SCHIFF),
- hématoxyline au fer.

Mais en fait, le diagnostic de RMS ne sera pas porté en multipliant les colorations ni en multipliant outre mesure les coupes, mais par l'examen attentif de nombreux champs microscopiques (plusieurs heures seront parfois passées à la recherche de double striation).



## CLASSIFICATIONS :

Après bien des tâtonnements et bien des tentatives compliquées par l'extrême polymorphisme des types observés, la classification histologique des RMS fait l'unanimité (du moins dans ses grandes lignes).

Les différents auteurs s'entendent pour reconnaître l'existence de trois types histologiques principaux :

- le type polymorphe dans lequel prédomine le polymorphisme avec des cellules tumorales présentant ou non une double striation. Ce type a bien été décrit par Arthur Purdy STOUT en 1946 et il n'a pas été ajouté d'éléments essentiels depuis.
- le type embryonnaire isolé en 1950 par STOBBE et DARGEON. Ils avaient constaté qu'une proportion notable des tumeurs des tissus mous de l'enfant et de l'adolescent, siégeant le plus souvent à la tête et au cou, présentait les caractères histologiques du tissu musculaire embryonnaire. Ces mêmes caractéristiques histologiques ont été retrouvées dans des sarcomes botryoïdes embryonnaires du tractus uro-génital. Ces tumeurs ont été regroupées sous le vocable de RMS embryonnaire.

La variété botryoïde en constitue une variante macroscopique en rapport avec un développement sous la muqueuse d'une cavité naturelle. Certains ont voulu disjoindre cette variété botryoïde du groupe des RMS, mais il semble bien que, comme l'ont montré HILGERS et Coll., sous les mêmes aspects botryoïdes existent des tumeurs d'histologie et surtout de pronostic bien différents : le sarcome botryoïde vraisemblablement tératomateux dans lequel le tissu musculaire n'est qu'accessoire et le RMS embryonnaire botryoïde dans lequel l'élément musculaire



se trouve à l'état pur et dont le pronostic est beaucoup plus redoutable.

- le type alvéolaire isolé par RIOPELLE et THERIAULT en 1956. Cette tumeur à l'aspect rhabdomyosarcomateux mal différencié, a pour caractère histologique essentiel la présence d'alvéoles séparées par des travées de tissu plus ou moins fibreux, bordées de cellules néoplasiques et contenant des amas cellulaires tumoraux.

Parallèlement à cette nomenclature officielle, il existe des terminologies qu'il est utile de connaître car au moins aussi souvent utilisées que celles de l'O.M.S....

Il faut faire une place importante à la classification préconisée par MASSON qui, d'une part repose sur une conception histogénique particulière, et d'autre part, décrit d'une manière très intéressante les différents types histologiques.

MASSON subdivise les RMS (ou sarcomes rhabdoplastiques ou rhabdosarcomes) en sarcomes rhabdopoïétiques et rhabdolytiques.

- I - Les sarcomes rhabdopoïétiques : ils se manifestent le plus souvent aux âges extrêmes de la vie. Ils siègent généralement dans les membres, mais également en des régions dépourvues de muscles striés : ovaire, testicule, utérus, rein, vessie..... MASSON comprend dans ce groupe des tumeurs dans lesquelles le tissu myogène néoplasique est associé à d'autres tissus à caractère embryonnaire. MASSON justifie ce fait en soulignant l'hypothèse que la forme pure, seule admise par la majorité des auteurs, n'est pas fondamentalement différente. Elle ne serait qu'un cas particulier de développement néoplasique unilatéral d'un blastème



myogène présent dans un embryome ovarien ou testiculaire, une dysgénèse utérine ou vésicale ou une tumeur de WILMS actuellement disparus. Quant aux sarcomes rhabdopoïétiques des membres, ils auraient également une origine dysgénétique en la survivance d'un blastème myogène inemployé.

Du point de vue histologique, des fibres à double striation typique plus ou moins anormales se différencient au sein d'un tissu mésenchymateux sans caractère musculaire. MASSON décrit différents types de blastème myogène :

- , à l'aspect de myxome avec des cellules étoilées anastomosées par leurs pointes, baignant dans une substance fondamentale amorphe, plus ou moins mucicarminophile, parcourue par quelques fibres collagènes.
- , à l'aspect de sarcome globo-cellulaire avec de petites cellules lymphocytoïdes à noyaux sphériques hyperchromatiques, entourées d'une étroite bande de cytoplasme.
- , à l'aspect de sarcome fasciculé à cellules allongées à noyaux oblongs mal distincts les uns des autres. Des fibrilles collagènes sont retrouvées parallèles aux cellules.

Ces trois aspects peuvent être présents dans une même tumeur, dans des proportions variables.

Ce blastème va donner naissance aux éléments striés caractéristiques : les myocytes. Le blastème constitue l'élément fertile des sarcomes rhabdopoïétiques au sein duquel apparaissent les myocytes sous deux aspects essentiels : colonnaire (typique) et sphérique (atypique) :



- dans la forme colonnaire dérivée le plus souvent d'un blastème fasciculé mais également d'un blastème globocellulaire parfois, on voit des cellules allongées caricaturant les fibres musculaires embryonnaires. Des fibrilles acidophiles longitudinales, lisses puis formées par une succession régulière de renflements sidérophiles, passent d'une cellule à celle qui la suit, deviennent de plus en plus nombreuses d'abord à la périphérie, puis finissent par entourer le noyau. Ces fibrilles restent anastomosées latéralement comme les fibres cardiaques, mais sans traits scalariformes. D'autres fois, elles se dispersent au sein du blastème.

La déformation de ces myocytes entraînent divers aspects : en raquette..... D'autres cellules deviennent géantes et se vacuolisent prenant l'aspect de cellules "araignées" avec leur pont cytoplasmique rayonnant vers la membrane périphérique.

- les myocytes sphériques dérivent de cellules arrondies soit myxoïdes ayant rompu leurs anastomoses et rétracté leur prolongement, soit de cellules d'un blastème globo-cellulaire.

Autour du noyau arrondi s'organisent dans le cytoplasme acidophile des fibrilles lisses puis monoliformes s'enroulant plus ou moins régulièrement.

La croissance de ces myocytes et leur vacuolisation entraînent également l'aspect de cellules "araignées".

Les différentes combinaisons de blastèmes et de myocytes entraînent des aspects très variés. De toute façon, c'est la mise en évidence des fibres striées qui fait le diagnostic. Il faut cependant noter que les myocytes striés sont parfois rares ou absents. La tumeur peut être... Parfois cependant les cellules...



être retrouvés dans une métastase ou une récédive locale,

- 2 - Les sarcomes rhabdolytiques : cette terminologie répond également à une conception histogénique particulière : la tumeur répondrait à la prolifération d'éléments dégénératifs avec disparition de la strie longitudinale, segmentation de la colonne sarcoplasmique en gros éléments arrondis multinucléés et en éléments allongés semblables à des fibroblastes. Les mitoses nombreuses témoignent de la fertilité de ces éléments et de la vitalité du processus néoplasique.

MASSON insiste sur l'habituelle absence de double strie. Il distingue également différentes variétés selon les divers agencements cellulaires, ou la prédominance de l'un ou l'autre type : MASSON fait mention ainsi de sarcomes rhabdolytiques polymorphes dans lesquels prédomine le polymorphisme, gigantocellulaires où les cellules géantes sont particulièrement denses, épithélioïdes et enfin des sarcomes rhabdolytiques fusocellulaires où la cellule fusiforme existe presque seule, se groupant en faisceau.

- 3 - Les rhabdomyosarcomes alvéolaires : pour MASSON, ils sont assimilables aux sarcomes rhabdopoïétiques. En dehors de la structure alvéolaire, ils se caractérisent histologiquement par la rareté des doubles stries.

Au total donc, les sarcomes rhabdopoïétiques de MASSON sont très grossièrement assimilables aux RMS embryonnaires : ils ne comprennent pas les formes sans double strie mais par contre, retiennent les tumeurs embryonnaires dysgénétiques non purement musculaires, et le



L'assimilation du sarcome rhabdolytique de MASSON au RMS polymorphe de STOUT est défendable. Mais le RMS rhabdolytique déborde vraisemblablement de ce cadre dans le groupe des sarcomes fusocellulaires en particulier. En ce qui concerne les doubles striations dans les RMS polymorphes, si elles ne paraissent plus indispensables au diagnostic, elles sont, malgré tout, assez fréquemment observées.

Quant à la classification de STOUT, qui initialement n'avait considéré que la forme polymorphe, elle reconnaît actuellement deux grands types : Adulte (l'ex-polymorphe) et Juvénile (regroupant les RMS embryonnaires et botryoïdes et alvéolaires).

- ; -



## RHABDOMYOSARCOMES POLYMORPHES :

Les RMS polymorphes constitueraient 15 à 20 % des RMS. Ils siègent le plus souvent dans le muscle strié squelettique des membres (2/3 des cas). Les anciens avaient retenu comme localisation préférentielle le muscle vaste interne de la cuisse. De toute façon, la racine des membres est beaucoup plus souvent atteinte. Ce type histologique touche essentiellement l'adulte avec un maximum entre 50 et 60 ans (moyenne 56 ans). Le pronostic est sombre, 36 % seulement de survie à 5 ans.

Aspect macroscopique : pas plus que le siège, il ne permet de porter avec quelque efficacité le diagnostic de type histologique :

- la taille est extrêmement variable de quelques centimètres de diamètre jusqu'à des masses énormes. Il a été décrit une tumeur de la fesse de 20 cm x 15 cm x 14 cm. Le développement est souvent notable avant la première consultation car muet dans la plupart des cas.
- les tumeurs développées bien au sein de masse musculaire présentent un aspect pseudo-encapsulé. Elles ont également tendance à être lobulées et à se propager le long des aponévroses. Alors que les tumeurs superficielles sont moins souvent pseudo-encapsulées et que le tissu sous-cutané et la graisse sont visiblement infiltrés.
- les tumeurs de taille notable seulement présentent souvent des aires centrales de nécrose avec des cavités remplies de débris nécrotiques.
- l'envahissement de vaisseaux peut donner lieu à un aspect d'hématome.
- l'envahissement de nerfs a été observé.



- les os peuvent être envahis ou détruits par contiguïté.

Aspect microscopique : pour Arthur Purdy STOUT, les RMS sont des tumeurs constituées de cellules, ayant en totalité ou en partie, les caractères des rhabdomyoblastes. Ces tumeurs naissent dans le tissu musculaire strié (à l'exclusion du muscle cardiaque) ou à leur voisinage immédiat.

Le rhabdomyoblaste malin est une cellule de taille variable, souvent importante, pouvant présenter l'un des trois aspects suivants :

- rond,
- en forme de ruban avec deux ou trois noyaux accolés,
- en forme de raquette avec un seul noyau dans la partie élargie du cytoplasme, alors que l'autre extrémité est plus ou moins allongée et pointue affectant la forme du manche de la raquette.

Le cytoplasme est acidophile et souvent granuleux.

Les cellules tumorales possèdent souvent des vacuoles contenant du glycogène.

Les cellules géantes présentent des aspects un peu différents selon les tumeurs. L'aspect le plus commun consistant en une grande cellule en ruban avec 2 à 5 gros noyaux bien colorables et un cytoplasme long aux extrémités pointues. Certaines cellules géantes contiennent de nombreuses vacuoles avec parfois des ponts cytoplasmiques radiants entraînant un aspect en toile d'araignée.

Les colorations appropriées (hématoxyline, MASSON-trichrome.....) permettent de mettre en évidence des doubles striations généralement après une recherche



difficile ou un aspect les suggérant plus ou moins vaguement : par exemple des stries longitudinales pointillées. Dans le cas où la recherche est couronnée de succès, le diagnostic est quasi indiscutable. En l'absence de double striation cependant, les autres caractères histologiques permettent de porter le diagnostic.

Histologiquement, les pseudo-capsules paraissent être composées de fibres musculaires et de collagène comprimés. La présence de cellules tumorales au-delà de cette "barrière" est souvent observée, témoignant du processus extensif.

Il ne semble pas possible d'établir une relation entre de minimes différences histologiques et l'évolution clinique.

- 2 -



## RHABDOMYOSARCOMES EMBRYONNAIRES :

C'est la variété de RMS la plus fréquemment rencontrée (60 % des RMS). Les premières publications sont dues à G. Dow STOBBE et Harold W. DARGEON en 1950.

Le RMS embryonnaire touche principalement la tête et le cou de l'enfant et de l'adolescent, mais peut être vu en tout lieu et à tout âge. Le pronostic est sombre, la moyenne de survie est de 18 mois.

Aspect macroscopique : l'aspect macroscopique de la tumeur est variable, le néoplasme prend naissance dans le muscle et prend de l'extension en grossissant et en s'infiltrant. Il semble que si la croissance locale est certaine, l'extension réside dans ce type embryonnaire, surtout dans un processus d'infiltration et de destruction. Au premier examen, la tumeur a habituellement une taille de 1 à 3 cm dans sa plus grande dimension. Dans certains cas avancés, elle a pu atteindre des proportions considérables.

La surface de section de la partie légèrement surélevée de la tumeur peut donner un aspect très net de circonscription ou d'encapsulement; mais ce n'est qu'une apparence, et la tumeur à l'examen histologique s'étend au-delà de la pseudo-barrière.

La couleur peut être blanche, ou gris perle, ou sombre, ou rose, ou rouge selon sa vascularisation.

La tumeur peut être soit ferme, soit dure, soit molle, la consistance étant en rapport avec la présence plus ou moins abondante de tissu collagène.

La présence de zones jaunes, molles, mal limitées, ou de cavités est en rapport avec un processus nécro-



Dans le palais ou le naso-pharynx, la muqueuse bordant la tumeur est bombante et souvent un peu ulcérée avec une base granuleuse, ou se présente comme une masse molle framboisée.

Aspect microscopique : les RMS embryonnaires ou immatures ont des caractéristiques variables selon les régions.

Le type cellulaire prédominant est une cellule bien limitée, trappue, en fuseau. Le noyau, riche en chromatine, est allongé, avec des extrémités étroites et pointues et se trouve au voisinage du centre de la cellule. Le cytoplasme acidophile est homogène ou granuleux, avec parfois des vacuoles. Les cellules forment des bandes parallèles ou séquantées ou en réseau, ou parfois prennent un aspect syncytial.

On trouve également en proportion variable, des cellules rondes de différents types : le type dominant est de la taille d'un lymphocyte, possède un noyau rond hyperchromatique entouré par un cytoplasme plus ou moins abondant.

Les cellules géantes communes dans les RMS adultes sont rarement rencontrées dans les RMS embryonnaires. Elles présentent le plus souvent dans ce type de RMS une forme ovale, légèrement allongées avec des noyaux nombreux, intensément colorés, riches en chromatine et un cytoplasme fibrillaire.

Les stries longitudinales ne peuvent être mises en évidence que dans le type cellulaire prédominant (petite cellule en fuseau). Les doubles striations sont quelquefois découvertes après une longue recherche sur les coupes colorées à l'hématoxyline-éosine, ou, de préférence, à l'hématoxyline-acide-phosphotungstique.



Les striations apparaissent comme de fines lignes sombres ou pointillées à la coloration à l'hématoxyline-acide-phosphotungstique. On ne les voit pas sur toute la longueur de la fibrille mais de place en place et le plus souvent elles ne sont pas visibles sur toute la largeur de la cellule.

Le stroma collagène est plus ou moins riche comme en témoignent les colorations trichromes. La vascularisation de la tumeur est pauvre et peu caractéristique. Les fibres argyrophiles contournent les paquets de cellules en fuseau ou les traversent.

Les mitoses aussi bien atypiques que normales, ne sont pas un caractère saillant.

#### VARIETES BOTRYOIDES :

En ce qui concerne la variété botryoïde, c'est un authentique RMS embryonnaire. Il diffère de la forme classique par sa localisation et son aspect macroscopique.

Le RMS embryonnaire tend à croître en prenant l'aspect en grain de raisin quand il siège sous l'épithélium d'une cavité naturelle.

Le RMS embryonnaire botryoïde peut siéger ainsi dans le tractus uro-génital, les cavités de la tête et du cou, les voies biliaires, la vessie, le vagin....., les régions ano-rectales.

L'âge moyen de survenue est de 3 ans. La survie moyenne est d'environ 12 mois, et fonction de la présence d'adénopathie, de la taille de la tumeur au traitement initial.



Aspect macroscopique : l'aspect en est remarquablement stéréotypé. La majorité des tumeurs est composée de plusieurs structures polypoïdes en grains de raisin. Cependant des formes nodulaires sessiles ou pédonculées ont également été décrites. A quelques exceptions près, les tumeurs polypoïdes isolées présentent une surface lisse rosâtre. Les coupes sont plus ou moins translucides, myxoedémateuses. Au total l'apparence est celle du banal polype inflammatoire.

La tumeur naît dans le tissu sous-épithélial. La croissance peut affecter différentes directions : selon la circonférence ou l'axe de la cavité d'une part, et en direction de la lumière d'autre part, entraînant un bombement de la muqueuse.

Aspect microscopique : l'extension de la tumeur n'est qu'inconstamment mise en évidence macroscopiquement et même microscopiquement.

Toutes les tumeurs renferment des rhabdomyoblastes embryonnaires typiques. C'est-à-dire des cellules néoplasiques immatures caractérisées par un cytoplasme granuleux, très éosinophile, caricaturant les cellules des différentes phases du développement des cellules musculaires striées embryonnaires. Les rhabdomyoblastes affectent les différentes formes cliniques classiques : rondes, en raquette et en ruban.

La mise en évidence des doubles striations y est généralement plus aisée que dans les autres formes.

Il n'y a pas d'os, de cartilage, de graisse, de tissu épithélial, mais de d'autre élément comme dans les tumeurs malignes tératomeuses.



## RHABDOMYOSARCOMES ALVEOLAIRES :

Ils constituent 25 % des RMS. Le mérite de leur mise en évidence revient à RIOPELLE et THERIAULT en 1956. Les plus fréquemment rencontrées avant 20 ans, ces tumeurs ont été également décrites beaucoup plus tard. (DELARUE et CHOMETTE).

Localisation : les membres supérieurs, inférieurs et le tronc sont quasi également touchés (25 % pour chaque), alors qu'il n'y a que 20 % de localisation à la tête et au cou.

L'avant-bras et la main sont très souvent touchés et plus spécialement les muscles de l'hypothenar et les fléchisseurs, viennent ensuite les régions périnéales, l'orbite et son voisinage immédiat.

Aspect macroscopique : les tumeurs sont plus ou moins bien circonscrites. La couleur en est grisâtre, jaunâtre ou blanc-rosâtre.

Elles sont constituées d'une masse ou de nodules de 1 à 20 cm de diamètre (en moyenne 6 cm).

Habituellement elles sont fermes ou élastiques, mais parfois molles et même friables.

La surface peut être granuleuse ou spongieuse ou creusée de cavités.

L'hémorragie de tumeurs mesurant plus de 6 cm de diamètre a été souvent décrite.

A la section de la tumeur primitive ou d'une métastase, on est souvent frappé par l'aspect diffluent du tissu tumoral. La présence d'un liquide puriforme,



sanieux, s'échappant à la section d'une zone de nécrose est fréquemment retrouvée et est un caractère propre aux RMS ALVEOLAIRES d'après RIOPELLE et THERIAULT.

Aspect microscopique : l'aspect histologique qui frappe au premier abord est l'extrême fragilité du tissu néoplasique dont les cellules apparaissent souvent écrasées et dissociées.

L'aspect majeur, présent à des degrés divers, dans tous les cas, consiste en la présence de groupes irréguliers et mal définis de cellules tumorales mal différenciées, montrant des pertes de cohésion plus ou moins importantes et entraînant ainsi la formation d'espaces "ALVEOLAIRES".

Les "nids" de cellules sont séparés et entourés par un cadre de travées fibreuses, denses, souvent hyalines, emprisonnant des cellules tumorales, des restes du tissu musculaire infiltré et des structures pseudo-vasculaires.

Un élément essentiel au diagnostic est la présence de cellules, à la périphérie de l'espace alvéolaire, adhérentes aux fibres trabéculaires d'une manière rappelant vaguement un adénocarcinome mais avec une ordonnance moins stricte et sans qu'il y ait de membrane basale. Parfois, l'arrangement des cellules autour des travées ou des structures vasculaires entraîne un aspect "papillaire". Parfois, il n'y a que peu de cellules bien formées et les septas épais et fibreux séparent que des agrégats de cellules en voie de dégénérescence et des débris nécrotiques.

Dans des proportions de environ 1 néoplasme sur 2



structure alvéolaire ni papillaire. Ceci essentiellement dans les parties périphériques ou dans les zones d'infiltration des tumeurs alors que l'aspect alvéolaire ou papillaire est plus prononcé dans les zones centrales.

La plupart des cellules tumorales mesurent de 10 à 15 microns de diamètre. Elles sont le plus souvent rondes ou ovalaires avec un cytoplasme rare, mal défini, parfois acidophile. Leur noyau est fortement coloré, bien dessiné avec des nucléoles bien visibles le cas échéant. Des cellules en forme de raquette voisinent avec les cellules rondes ou polygonales rattachées à la travée fibreuse.

Des cellules flottantes à des degrés variables de picnose ou de caryorexie sont souvent visibles dans les espaces pseudo-alvéolaires.

Les cellules situées dans les parties les plus denses de la tumeur diffèrent légèrement par leur cytoplasme pâle (souvent riche en glycogène) et la forme plus uniforme de leur noyau bien contrasté.

L'indice mitotique est très variable selon les cas, dans les rapports de 5 à 30.

Des doubles striations indiscutables ne peuvent être mises en évidence que dans moins de 1/3 des cas. Ces striations sont visibles principalement dans les rhabdomyoblastes en forme de ruban ou de raquette situés dans ou au voisinage des travées fibreuses. Elles sont rares dans les rhabdomyoblastes ronds qui se trouvent principalement au milieu des cellules flottantes dans les espaces pseudo-alvéolaires ou parmi les cellules des portions les plus denses de la tumeur.



Il n'y a pas de rapport entre le nombre de rhabdomyoblastes identifiables et le nombre de cellules portant une double striation.

Les cellules avec de nombreuses vacuoles ou cellules "araignées" sont rares.

Les métastases présentent pour l'essentiel le même aspect histologique que la tumeur primitive, à ceci près que dans la majorité des cas, elles paraissent moins bien différenciées avec un petit nombre d'éléments cellulaires matures. Dans quelques cas cependant, la différenciation est au contraire plus grande, à tel point que des rhabdomyoblastes avec des doubles striations ne sont visibles que dans leurs lésions métastatiques.

Les capillaires sont souvent remplis de cellules néoplasiques en file indienne, les vaisseaux plus importants sont moins souvent envahis ainsi que les nerfs. Des phénomènes nécrotiques et hémorragiques surviennent dans la majorité des cas.

Diagnostic positif : l'élément diagnostic majeur est l'aspect pseudo-alvéolaire. Il est net dans la majorité des cas.

Mais il peut paraître peu évident en cas de fibrose importante. Dans ces cas, on note un cadre serré de tissu fibreux hyalin avec de petits espaces irréguliers contenant des cellules tumorales très dégénérées en désordre.

De même le diagnostic est malaisé, quand, au contraire, le réseau fibreux est à peine visible et que prédominent les zones denses d'aggrégats de cellules tumorales polygonales ou rondes, mal différenciées, ne laissant que peu de solution de continuité, dessinant des espaces mal



définis. Ces zones denses prédominent dans les portions périphériques infiltrantes de la tumeur. Il est possible que cet aspect corresponde à un stade plus jeune, plus dynamique, de la tumeur, et que l'aspect pseudo-alvéolaire soit le résultat d'une limitation progressive de la vascularisation; l'hypo-vascularisation entraînant une fibrose, une dégénérescence cellulaire et donc la formation des espaces.

Le deuxième élément majeur pour le diagnostic est la présence de cellules rhabdomyoblastiques différenciées.

Mais les classiques cellules rhabdomyoblastiques en forme de ruban avec un cytoplasme très éosinophile et un réseau fibrillaire ou pointillé ne peuvent être mises en évidence que dans 1/3 des cas. Quant aux rhabdomyoblastes avec des doubles striations indiscutables, ils sont rares : moins de 1/3 des cas. Ce taux est inférieur à celui trouvé dans les RMS embryonnaires.

Les cellules musculaires résiduelles, presque toujours présentes au milieu des cellules tumorales, sont facilement confondables avec les rhabdomyoblastes néoplasiques. Cependant, différents critères permettent la distinction : leur orientation qui est dans l'axe du muscle envahi, l'aspect des noyaux périphériques qui sont de plus petites tailles et en dégénérescence. Enfin, les doubles striations qui sont plus régulières et plus étroites.

Diagnostic différentiel : la difficulté à diagnostiquer une tumeur rhabdomyosarcomateuse alvéolaire histologiquement repose sur la variabilité de ses aspects microscopiques.



Les tumeurs à l'aspect pseudo-alvéolaire particulièrement net, peuvent être prises pour :

- des adénocarcinomes mal différenciés.
- des sarcomes synoviaux.
- des hémangio-endothéliomes malins.

Les tumeurs dont l'arrangement cellulaire est compact, sont confondues avec :

- des réticulo-sarcomes.
- des carcinomes anaplasiques.
- des neuroblastomes.

Il faut également soulever les diagnostics :

- sarcome d'EWING.
- tumeurs de WILMS.
- sarcomes d'origine nerveuse.

Quelquefois, la présence de cellules tumorales vacuolaires (entraînée par la disparition du glycogène qu'elles renfermaient) peut faire croire à un liposarcome.

Le diagnostic de sarcomes alvéolaires des parties molles est parfois porté. Mais en dehors du nom faiblement semblable, il y a peu de point commun entre cette tumeur et le RMS alvéolaire, que ce soit morphologiquement ou histogénétiquement : l'aspect endocrinien bien ordonné du sarcome alvéolaire des parties molles avec ses grandes cellules P.A.S. + diffère profondément de l'aspect désordonné du RMS alvéolaire avec ses petites cellules peu différenciées. Par ailleurs, le pronostic en est totalement différent puisqu'au lieu de 2 % de survie à 5 ans avec le RMS alvéolaire, on note presque 50 % de survie à 5 ans, il est vrai avec souvent des métastases évidentes, pour le sarcome alvéolaire des parties molles.



L'existence de tumeurs possédant les caractéristiques à la fois des RMS alvéolaires et embryonnaires soulève le problème de l'utilité de leur distinction. 8 % des cas de RMS alvéolaires, présentant des zones avec des cellules en fuseau, mais dans tous ces cas, les caractéristiques alvéolaires prédominent. Quoique il n'est pas douteux qu'il y ait des relations histologiques étroites entre les types alvéolaires et embryonnaires, il semble que les différences frappantes dans leur structure et dans leur diagnostic différentiel, justifient actuellement la distinction du RMS alvéolaire des autres RMS.

D'autres différences peuvent être relevées concernant l'âge de survenue, le siège, le pronostic et l'évolution.

- l'alvéolaire touche principalement l'adolescent et l'adulte jeune.
- l'alvéolaire siège le plus souvent dans la musculature des extrémités.
- l'alvéolaire est presque toujours associé intimement à un muscle strié squelettique.

Alors que l'embryonnaire :

- touche en moyenne l'enfant de 10 ans.
- siège rarement aux extrémités mais de préférence dans les régions orbitaires ou du naso-pharynx ou du tractus uro-génital.
- prend son origine plus vraisemblablement du mésenchyme primitif; la présence du muscle strié squelettique ne paraît pas nécessaire à son développement.

Le pronostic du RMS alvéolaire est le plus déplorable : 2 % de survie à 5 ans.

-----



~ VI ~

THERAPEUTIQUE

=====



Trois armes thérapeutiques sont aux mains des médecins pour le traitement des RMS :

- la première en date historiquement et en efficacité, est la chirurgie. La chirurgie des RMS, souvent extrêmement mutilante, a nécessité des prouesses techniques.
- la deuxième arme, longtemps et toujours contestée dans son efficacité, est la radiothérapie qui, malgré les apparences, a subi une évolution importante depuis ses débuts.
- enfin, la troisième arme, indiscutablement active que depuis peu, est la chimiothérapie. La découverte de nouveaux agents dont les médecins ont pu tirer la quintessence par des modes d'administration de plus en plus sophistiqués, a incontestablement amélioré le pronostic des RMS.

- - -



## LA CHIRURGIE :

En 1972, la chirurgie reste le traitement de base du RMS.

Schématiquement, il est possible de distinguer plusieurs degrés "d'intensité" dans le traitement chirurgical :

- biopsie exérèse.
- myomectomie. C'est-à-dire l'ablation du muscle où siège la tumeur de son origine à sa terminaison.
- myomectomie élargie. C'est-à-dire ablation de tout le groupe musculaire concerné de son origine à sa terminaison.
- amputation.
- désarticulation.
- désarticulation inter-iléo-abdominale et inter-scapulo-thoracique.

Mais cela ne veut pas dire qu'il sera possible de promouvoir des traitements successifs de plus en plus agressifs en suivant cette gamme au fur et à mesure d'une évolution défavorable.

Les indications chirurgicales seront mûrement réfléchies en fonction des examens cliniques et para-cliniques, avec la plus grande marge de sécurité possible dès le début.

Il faut insister sur le principe de base que toute biopsie-exérèse doit laisser une marge de sécurité qui consiste à ne jamais voir la tumeur lors de l'opération.



L'exérèse doit être large et son étude sera dictée par l'étendue et le siège de la tumeur. Elle doit passer au large sans jamais pénétrer dans le lit de la lésion. Elle oblige parfois, de ce fait, à des sacrifices anatomiques qui exigent réparation tant pour les vaisseaux et les nerfs que pour les os et la peau. Cependant, la chirurgie conservatrice ne doit pas être pratiquée à tout prix. Certes, la perte d'une fonction paraît préférable à celle d'un membre, mais la perte d'un membre est préférable à la perte de la vie. Et il faut penser à la nécessité d'une amputation ou d'une désarticulation ultérieure en gardant de la peau et des tissus pour étoffer un moignon.

LECENE et MONDOR, puis PACK et EBERHART, ont conseillé l'exérèse de son origine à sa terminaison de la totalité du groupe musculaire envahi ou entrant en contact avec la tumeur. Il reste évident que la chirurgie restera plus limitée au niveau de la tête et du cou.

L'amputation ou la désarticulation, si nécessaire, doivent être pratiquées à distance de la tumeur.

C'est à propos de ces actes chirurgicaux majeurs, et à fortiori pour les désarticulations inter-iléo-abdominale et inter-scapulo-thoracique, que se posent des problèmes psychologiques importants. Il faut bien dire que si les problèmes techniques chirurgicaux ont été résolus d'une manière satisfaisante, avec une notable contribution des chirurgiens français, il se trouve de grandes difficultés d'adaptation matérielle et psychologique à ce type d'intervention. Il n'y a pas en particulier de prothèse réellement satisfaisante. Par ailleurs, encore trop souvent l'indication de ces interventions est trop tardive justifiant ainsi leur mauvaise réputation.



Peut-on raisonnablement proposer une intervention aussi mutilante avec un pronostic considéré traditionnellement comme déplorable ? Quelles sont les chances de survie qui, il faut bien le dire, ne découlent pas uniquement du traitement chirurgical ? Environ un malade sur trois survit plus de 5 ans après une telle intervention.

A la racine des membres, l'exérèse large du membre semble être le traitement de choix. Ainsi PACK a paradoxalement le meilleurs résultats dans les récidives de RMS déjà traitées par résection, car dans ces cas il pratique de façon systématique une désarticulation du membre malade.

L'acte chirurgical comprendra également le curage ganglionnaire régional plus ou moins guidé par la lymphographie.

Enfin, l'acte chirurgical pourra comporter dans de rares cas, l'ablation d'une métastase apparemment unique. Il a été décrit plusieurs cas de survie au-delà de 5 ans dans de telles conditions.

- 2 -



## RADIOTHERAPIE :

Techniques : il a été utilisé les différents procédés d'irradiation suivants :

- la radiothérapie classique au 200 Kv.
- la cobaltothérapie.
- les électrons (dernière acquisition).
- la curiethérapie (à l'irridium par exemple).

Par ailleurs, la dosimétrie est devenue quelque chose de précis.

Il a été très souvent affirmé que les RMS sont toujours "radio-résistants" et réfractaires au traitement par les radiations ionisantes. Parfois, cependant, l'irradiation d'une tumeur inopérable ou récidivante a entraîné des résultats favorables qui ont été publiés; l'accumulation de ces publications est suffisante pour démontrer nettement que la radiosensibilité de ces tumeurs est parfois étonnamment marquée et ce, sans que soient toujours en cause les particularités morphologiques de la tumeur; ces expériences enregistrées sembleraient justifier l'utilisation de la radiothérapie comme procédure de routine post-opératoire et même dans certains cas dans un but curatif isolément; de longues rémissions obtenues contre toute attente dans des tumeurs à un stade avancé, justifient le recours à la radiothérapie quand les autres armes thérapeutiques ne sont plus utilisables. Mais une compréhension et une beaucoup plus grande expérience sont nécessaires pour confirmer, voire étendre, ces impressions. Les indications actuelles de la radiothérapie semblent être, sauf dans des circonstances exceptionnelles, de jouer un grand rôle comme adjuvant à la chirurgie plutôt que de la remplacer.



Le mot "radiosensibilité" est diversement compris et souvent mal utilisé. Radiosensibilité signifie simplement une réponse à la radiothérapie se manifestant par une répression appréciable du processus néoplasique. Mais qu'une tumeur réponde à l'irradiation ne signifie pas nécessairement qu'elle soit "radiocurable". Certaines tumeurs à évolution lente peuvent ne pas régresser rapidement sous l'irradiation et, cependant, disparaître totalement si l'irradiation a été suffisante. Autrement dit, la lenteur de la réponse peut donner l'apparence d'un manque de radiosensibilité. Certaines tumeurs sont réellement radio-résistantes, mais beaucoup montrent une réponse trop insuffisante à une irradiation à haute dose pour justifier un traitement radiothérapique. La régression d'une tumeur appréciée cliniquement sous irradiation n'est pas toujours due à la radiosensibilité mais parfois plutôt à un effet anti-inflammatoire des radiations ionisantes; une réponse favorable initiale doit être confirmée après la complète irradiation à dose suffisante. Par ailleurs, l'irradiation doit être à dose suffisante sur toute la surface de la tumeur, ce qui est compliqué dans les sarcomes des tissus mous par le fait qu'il peut être impossible de les délimiter précisément même après exploration chirurgicale.

Au total, l'incertitude diagnostique ajoutée aux difficultés d'une irradiation adéquate de la tumeur rendent difficiles les conclusions. Mais il semble que dans le traitement des RMS la radiothérapie doit avoir sa place sans pour autant que soit refusé le bénéfice d'une amputation ou d'autres moyens radicaux pouvant faire espérer une rémission longue, voire définitive.

La chirurgie radicale des RMS est généralement préconisée, suivie ou non par une radiothérapie complé-



mentaire. Malheureusement des métastases étendues apparaissent souvent très tôt dans l'évolution de ce cancer et entraînent rapidement une issue fatale. Ces métastases précoces rendent particulièrement difficiles l'appréciation de l'efficacité d'un protocole thérapeutique.

Les Résultats : le RMS de l'orbite, la tumeur primitive la plus fréquente chez l'enfant dans cette localisation, offre des caractéristiques uniques pour étudier les effets de la chirurgie, de la radiothérapie et à un moindre degré de la chimiothérapie, du fait que, dans cette localisation, l'extension locale reste beaucoup plus prolongée, parfois plusieurs mois, avant que n'apparaissent les métastases.

Même dans cette localisation, l'unanimité autour d'un protocole thérapeutique est loin d'être faite, les chirurgiens pensant que l'irradiation ne peut avoir d'effet curatif (CALHOUN, PORTERFIELD, REESE.....) opinion partagée par LEDERMAN qui toutefois admet la radiosensibilité.

CASSADY et Coll. ont passé en revue 17 observations de RMS de l'orbite se répartissant selon les types histologiques suivants (classification de l'OMS) : 14 embryonnaires, 1 alvéolaire et 2 polymorphes. Le sex-ratio était de 8 femmes pour 9 hommes. Les âges s'étaient de 6 mois à 13 ans. Ils ont réparti ces malades en différents groupes afin d'avoir une population plus homogène pour mieux juger des effets thérapeutiques :

- A - RMS généralisé,
- B - RMS localisé subdivisé en :
  - a) récurrence locale après chirurgie,
  - b) traité d'emblée par radiothérapie.



Dans le groupe des RMS généralisés (3 cas), tous succombèrent, mais l'un vit la "stérilisation" de la tumeur primitive sous 5500 Rad. en 36 jours, avant qu'il ne décède des métastases.

Dans le groupe des RMS localisés, fort de 14 cas, nous avons :

a) 9 malades opérés aussitôt le diagnostic biopsique posé dont l'évolution se décompose ainsi :

- 2 indemnes de récurrence, l'un avec 44 mois de recul, ayant bénéficié d'une radiothérapie complémentaire (3600 Rad. en 20 jours) et d'une chimiothérapie par ACTINOMYCINE D., l'autre avec 4 ans de recul, ayant subi uniquement une radiothérapie complémentaire (3600 Rad. en 27 jours).

- 1 décès par complication de la chimiothérapie.

- 6 malades n'ayant eu qu'un traitement chirurgical, virent une récurrence locale dans l'année, sans préjuger des métastases relativement rares ici, vue la localisation, mais qui aurait été certainement de règle pour une localisation moins favorable. Parmi ceux-ci, 2 bénéficièrent d'une réintervention suivie dans les 4 mois d'une nouvelle récurrence. Aussi, tous furent retenus pour un traitement radiothérapique dont les résultats furent les suivants :

- I décès par métastases, mais après stérilisation locale,

- 3 malades en vie sans signe de récurrence,

- I récurrence après 16 mois,

- (le 6ème malade fut perdu de vue).

b) 5 malades subirent d'emblée un traitement radiothérapique : ces 5 malades sont tous en rémission avec un recul de 10 à 5 ans, bien que parmi ceux-ci 2 aient eu une extension locale importante dont l'une



telle que le traitement chirurgical était impraticable.

Ces résultats particulièrement brillants de la radiothérapie, 4 succès sur 8 après échec chirurgical et 5 succès sur 5 après radiothérapie d'emblée, sont opposés par CASSADY et Coll. à différentes statistiques chirurgicales (ASHTON, BLAXTER, PORTERFIELD, JONES) dans lesquelles ils font remarquer, à juste titre, que bon nombre de malades bénéficièrent également d'une radiothérapie sans que sa contribution ait été mise clairement en évidence. L'extrapolation de ces résultats aux autres localisations des RMS est-elle possible ? Il y a un pas que CASSADY est prêt à franchir. De toute façon, l'étude des RMS de l'orbite montre bien qu'en réalité c'est le traitement ou la prévention de la métastase qui est le problème majeur. Le haut indice relatif de succès dans cette localisation, que ce soit par la chirurgie ou par la radiothérapie, s'explique essentiellement par les conditions locales qui retardent la dissémination métastatique.

En effet, ces résultats, ainsi que ceux de CADE qui pensait que la radiothérapie améliorerait le succès de la chirurgie, et de PACK qui trouvait de gros avantages à la radiothérapie pré-opératoire, doivent être tempérés par la statistique de Mac NEER et Coll.

L'étude de Mac NEER et Coll. porte sur 653 sarcomes après qu'eurent été éliminés 131 cas par souci d'homogénéité. Sur 100 RMS polymorphes, le taux de survie fut de 1 sur 7 RMS n'ayant bénéficié que de la radiothérapie; l'irradiation post-opératoire ne modifie pas de manière significative. En ce qui concerne le taux de récurrence, il fut plus élevé chez les malades irradiés avant la chirurgie (36 %) et même après (27 %) que chez les malades ayant bénéficié de la chirurgie seule (24 %).



Sur 23 RMS embryonnaires, nombre de cas trop faible pour permettre une statistique valable, 1 survivant sur 2 et pas de différence notable dans le taux de survie des malades ayant bénéficié de la chirurgie seule ou associée à la radiothérapie.

Enfin, en ce qui concerne les doses nécessaires, nous avons les pourcentages de récurrence suivants : 100 % avec 3 et 4000 Rads, 50 % avec 5000 Rads, la stérilisation locale ne pouvant espérer être obtenue qu'avec des doses de l'ordre de 6000 Rads.

- 6 -



## CHIMIOTHERAPIE :

Il faut dresser tout d'abord le catalogue des principales drogues actuellement à notre disposition dans le traitement des tumeurs solides. Ce catalogue n'est pas exhaustif. Pour les principaux médicaments, il mentionne la voie d'introduction dans l'organisme et la posologie unitaire. Enfin, il n'est pas sans intérêt de distinguer ces produits selon leur origine et leur mode d'action.

### I - PRODUITS DE SYNTHÈSE :

I) Agents alcoylants : ce sont des substances possédant au moins deux groupements très actifs de la série alcoyle, susceptibles de réagir avec les nucléoprotéïnes cellulaires entraînant alors des altérations nucléaires et chromosomiques léthales, très analogues à celles déterminées par les radiations ionisantes d'où l'appellation de substances radiomimétiques parfois employée. On peut en distinguer plusieurs groupes selon la variété du groupement réactif.

#### a- Groupe ment bétachloréthylamine

- CARYOLYSINE,
- DEGRANOL,
- ENDOXAN,
- CHLORAMINOPHENE,
- SARCOLYSINE,
- MELPHALAN ou ALKERAN.



b- Groupements éthylène - imine

- T.E.M.,
- THIOTEPA,
- E39 ou 6078 RP.

c- Esters sulfoniques

- MYLERAN.

2) Les antimétabolites : ce sont des produits de synthèse dont la formule chimique diffère par un simple détail de celle de métabolites normaux propres au fonctionnement cellulaire, avec lesquels ils entrent en compétition pour se substituer à eux et entraîner ainsi un blocage des réactions normales :

a- Antifoliques

- MÉTHOTREXATE,
- AMINOPTERINE.

b- Antipurines

- PURINETHOL.

c- Antipyrimidines

- FLUORO-URACILE.

3) Divers : ces produits ont un mécanisme d'action qui n'a pas encore été déterminé avec précision.

- NATULAN,
- O<sub>2</sub>P<sup>v</sup>DDD.

## II - SUBSTANCES EXTRAITES DE MICRO-ORGANISMES :

Il s'agit de substances douées de propriétés antitumorales en général très actives. Malheureusement, elles sont aussi volontiers très toxiques pour les cel-



lules normales,

- ACTINOMYCINE D,
- MITOMYCINE C,
- RUFOCHROMOMYCINE,
- RUBIDOMYCINE,
- BLEOMYCINE.

### III - SUBSTANCES EXTRAITES DE PLANTES :

Ces alcaloïdes végétaux sont des poisons du fuseau, bloquant la cellule en mitose au stade de la métaphase.

- VINCALEUCOBLASTINE,
- LEUOCRISTINE,
- VINCRIStINE SULFATE.

Les récidi ves locales, même après chirurgie radicale des RMS sont trop fréquentes, sans parler des métastases qui assombrissent encore le diagnostic, encore que l'on ait décrit des survies prolongées après traitement chirurgical de la tumeur primitive et de la tumeur secondaire (LINSCH EID).

La radiothérapie n'est pas toujours inefficace tant sur la tumeur primitive que sur la métastase, mais cette dernière, lorsqu'elle peut être cliniquement décelée, annonce souvent la phase terminale. Par ailleurs, les récidi ves surviennent fréquemment même après une irradiation correctement menée avec des doses tumeurs atteignant 4 à 6000 Rads.

Aussi semble-t-il, devant les carences de la chirurgie et de la radiothérapie, qu'il y ait place pour la chimiothérapie dans le traitement des RMS.



FIorentino a rassemblé 230 cas dans la littérature rapportant des traitements chimiothérapiques de RMS, après avoir éliminé :

- les cas suivis trop peu de temps après le traitement.
- les cas où le type de drogue ou leur dosage n'était pas précisé.
- les cas où le dosage était trop faible pour qu'il puisse vraiment avoir eu un effet thérapeutique.
- les cas où une radiothérapie administrée concurremment ne permettait pas de juger de l'efficacité de la chimiothérapie isolée.

Le but de l'étude n'était pas de savoir si la chimiothérapie pouvait avoir une action palliative, ce qui est pratiquement admis par tous, mais de savoir si une chimiothérapie bien comprise pouvait être utilisée comme arme thérapeutique majeure. Aussi, les résultats ont été jugés d'une manière particulièrement sévère : une brève régression ou une amélioration subjective n'a pas été considérée comme valable et ne furent considérées comme positives qu'une régression nette, objectivable de la masse tumorale durant plusieurs mois ou une rémission complète de longue durée.

Bien que les drogues suivantes furent administrées à dose vraisemblablement insuffisante pour que l'on puisse avoir une opinion définitive, on peut raisonnablement penser que la Mitomycine C, l'Aminochlorambucil, le Chlorambucil, le Melphalan, la Vinblastine, le 2,6 Diaminopurine, le 5-FU ont une efficacité discrète dans le traitement des RMS.

Quelques cas favorables ont été décrits avec DAUNOMYCIN (3/I6), MUSTINE (I cas), METHOTREXATE (4/I3), THIOTEPA (2 cas).



Mais les drogues dont l'activité ne paraît pas douteuse sont l'ACTINOMYCIN D (14/48) soit 29 %, CYCLOPHOSPHAMIDE (15/37) soit environ 40 %, VINCRISTINE (10/14) soit près de 70 %.

Il n'est pas sans intérêt de noter que 2 patients répondirent au CYCLOPHOSPHAMID après échec pour l'un de l'association SARCOLYSIN et DAUNOMYCINE, et pour l'autre de 5-FU.

En ce qui concerne les associations, les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'ACTINOMYCINE + VINCRISTINE (6 cas sur 6) et les triples associations préconisées par LI : METOTREXATE + soit CHLORAMBUCIL soit CYCLOPHOSPHAMID + DACTINOMYCINE qui, non seulement ont entraîné 6 réponses sur 6, mais parmi ceux-ci une rémission complète.

Une association de choix consiste en l'association de VINCRISTINE et CYCLOPHOSPHAMIDE, déjà éprouvée dans le traitement des neuroblastomes par JAMES et Coll., qui a entraîné des rémissions spectaculaires. FIORENTINO propose le protocole suivant pour le traitement des RMS de l'adulte comme de l'enfant : en alternance hebdomadaire VINCRISTINE et CYCLOPHOSPHAMIDE. En cas d'échec et de résistance, relais par triple association de LI avec CHLORAMBUCIL - CYCLOPHOSPHAMIDE - DACTINOMYCINE.

FIORENTINO est d'avis que la chimiothérapie doit être appliquée dans les formes évoluées, inopérables de RMS, plutôt qu'une radiothérapie sur plusieurs cibles rarement efficace. Il pense qu'une chimiothérapie bien comprise, c'est-à-dire sans que la crainte des effets toxiques empêche d'administrer la dose maximale tolérable, donne une chance certaine d'obtenir une rémission intéressante.



Depuis cette remarquable étude, les effets de l'ACTINOMYCINE D et de la VINCRISTINE ont été étudiés par RUTH HEYN et Roxie HOLLAND (Université de MICHIGAN) sur 56 enfants, parmi lesquels :

- 1) 16 malades ayant bénéficié d'une rémission complète locale après chirurgie radicale ou radiothérapie, furent divisés en 2 groupes dont l'un fut soumis à une chimiothérapie systématique préventive, et l'autre non. 4 patients du groupe de contrôle sur 9 présentèrent des métastases au bout de respectivement 2, 3, 7 et 16 mois après l'acte chirurgical, alors que 2 sur 7 seulement du groupe ayant subi la chimiothérapie présentèrent des métastases après 16 et 19 mois; les 5 autres étant toujours en rémission avec un recul de 14 à 34 mois.
- 2) 8 malades en rémission locale cliniquement mais non histologiquement : tous vont bien avec un recul de 12 à 18 mois.
- 3) le reste se décompose en : 11 malades avec des métastases en plus de la tumeur primitive, 9 malades présentant des récurrences locales et enfin, 12 malades ayant subi un acte chirurgical insuffisant ou même seulement une biopsie : on compte 9 très bonnes réponses à la chimiothérapie, et 3 rémissions complètes avec un recul de un an.

Enfin PRATT apporte l'utilisation de la VINCRISTINE, de la DACTINOMYCINE et du CYCLOPHOSPHAMIDE dans 7 RMS à un stade avancé (6 avec métastases et le 7ème au-dessus des ressources chirurgicales par son extension) avec des résultats encourageants.



Depuis, les mêmes PRATT et Coll. ont soumis 15 enfants atteints de RMS localisé (I cas), régional (II cas) et généralisé (4 cas) à un traitement multidisciplinaire coordonné établi en fonction de l'extension de la maladie au moment du diagnostic.

Le traitement fut ainsi conçu : après chirurgie, il fut administré une cure radiothérapique (4500 à 6000 r en 6 à 8 semaines) et conjointement une chimiothérapie, associant la VINCRISTINE à la dose de  $1,5 \text{ mg/m}^2$ , le CYCLOPHOSPHAMIDE  $300 \text{ mg/m}^2$  et l'ACTINOMYCINE D -  $0,4 \text{ mg/m}^2$ , une fois par semaine pendant 6 semaines. Puis la VINCRISTINE et le CYCLOPHOSPHAMIDE furent administrés aux mêmes doses toutes les deux semaines, et l'ACTINOMYCINE une fois par semaine, pendant 6 semaines tous les 3 mois. Le traitement fut poursuivi 6 mois pour les cas localisés, 12 mois ou jusqu'à apparition d'une rechute pour les cas régionaux ou généralisés.

Il fut obtenu une réponse complète dans 13 cas, une réponse partielle dans 1 cas, enfin dans le dernier cas, l'extension de la maladie sous traitement. Dix malades sont vivants, dont 3 asymptomatiques depuis respectivement 28, 17 et 14 mois, alors que 1 malade resté en rémission complète pendant 23 mois a rechuté 12 mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

La tolérance de la chimiothérapie fut bonne (toxicité minimale hormis les vomissements). L'association de la radiothérapie à une chimiothérapie associée, intensive et prolongée fut bien tolérée.

- 84 -



## INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Les résultats généralement décevants des traitements chirurgicaux les plus agressifs ne doivent pas les faire rejeter, mais mettre pleinement en évidence qu'ils ne peuvent être suffisants.

A ceci de multiples raisons dont l'essentielle est que les métastases souvent précoces continueront d'évoluer après la chirurgie de la tumeur primitive, lorsqu'elles n'auront pas pris naissance justement à l'occasion de l'intervention ou de biopsie précédente ou de manipulation. Certains auteurs américains ont insisté sur le danger à manipuler les RMS comme facteurs de diffusion métastatiques. Il a également été mis au point des techniques chirurgicales minimisant la dissémination : ligature préalable des vaisseaux, biopsie sous garrot avec examen extemporané ou, chaque fois que possible, délais les plus courts entre la biopsie et l'intervention majeure.

La radiothérapie est reconnue actuellement par tous les auteurs comme incontestablement efficace, mais malheureusement d'une manière si irrégulière que ses effets ne peuvent être réellement prévisibles. Il semble que la variété POLYMORPHE de STOUT soit la moins sensible à cette arme. La variété ALVEOLAIRE serait la plus régulièrement et efficacement sensible. Enfin, la variété EMBRYONNAIRE, lorsqu'elle répond, aurait tendance à récidiver très rapidement. Mais les résultats étant statistiques ne doivent pas être extrapolés directement : chaque tumeur, s'il le faut, devra faire la preuve de sa sensibilité.

Par ailleurs, la radiothérapie, comme la chirurgie, est une arme orientée sur une seule cible. Les irradiations



tions prophylactiques des poumons, siège principal des métastases, ne semblent pas totalement inefficaces certes, mais le gain reste à préciser. Cela fait d'ailleurs l'objet d'étude approfondie au Centre François BACLESSE dans le cadre de recherche générale (essai o2 de l'OERTC sur les ostéosarcomes).

La chimiothérapie enfin, malgré l'apparition de nouveaux agents (ACTINOMYCINE - VINCRISTINE), est certes souvent efficace mais, comme la radiothérapie, d'une manière irrégulière et défiant tout pronostic. A titre purement indicatif, il semble que, une fois encore, le RMS POLYMORPHE s'avère le moins sensible, alors que les RMS EMBRYONNAIRE ET ALVEOLAIRE sont assez régulièrement sensibles. Mais une fois encore, il ne faut pas extrapoler et les bénéfices possibles d'une chimiothérapie bien conduite sont tels qu'elle mérite d'être prescrite quel que soit le type histologique.

En effet, c'est la seule arme pouvant avoir une action générale et particulière. Dans ce dernier cas, il a été utilisé avec profit des techniques d'infusion artérielle ou de circulation extra-corporelle. Malgré des résultats encourageants dans les cas où une amputation était impossible ou que la localisation était défavorable (tête et cou), il n'est pas raisonnable de remplacer l'acte chirurgical par ces techniques.

La chimiothérapie serait utilisée également avec profit en injection intra-artérielle avant l'intervention pour limiter la dissémination (YONEMOTO et Coll.).

Enfin, la chimiothérapie serait l'arme de choix pour le traitement d'entretien. Certains protocoles bien codifiés prévoyant des traitements de réinduction à des intervalles de temps précis ont entraîné des ré-



sultats très encourageants (PRATT et Coll. en particulier, HOLLAND également). Ces protocoles seraient préférables au traitement d'entretien continu qui pourrait avoir l'inconvénient d'être immuno-dépresseur et donc d'entraver les mécanismes de défense naturelle de l'organisme vis-à-vis de la cellule cancéreuse normalement anti-génique. A ce propos, on connaît l'intérêt des recherches immunologiques dans le traitement du cancer (B.C.G., Corynébactérie.....).

Au total, l'extirpation chirurgicale de la tumeur est une phase très importante du traitement des RMS. Mais il ne faut pas espérer qu'elle puisse suffire dans l'immense majorité des cas. Aussi, faudra-t-il associer systématiquement une radiothérapie post-opératoire en surveillant les effets. La chimiothérapie pourrait avoir une place de plus en plus importante : avant, pendant et après. Sans toutefois perdre de vue que les indications d'une chimiothérapie à dose efficace doivent être aussi réfléchies que celles d'une intervention majeure, car mettant en jeu la vie du malade au même titre.

- 8 7 -



- VII -

LES CAS DE RHABDOMYOSARCOMES  
DU CENTRE François BACLESSE  
=====



Nous avons extrait des dossiers de RMS du Centre François BACLESSE de CAEN, quelques observations intéressantes à des degrés divers, mais mettant en évidence tel ou tel point que la revue de la littérature des RMS nous a fait apparaître comme important.

Nous ne tirerons pas de considération statistique, vu le petit nombre de cas étudiés. Nous l'avons fait pour notre gouverne et avons retrouvé des résultats concordant avec les différentes statistiques publiées. Ces statistiques sont d'ailleurs discutables car couvrant un grand nombre d'années et faisant intervenir des traitements anciens sans agent chimiothérapique efficace..... Nous avons essayé d'extraire des revues le maximum de notions utilisables actuellement, que ce soit par un médecin généraliste ou par les différents spécialistes intéressés.

- : -



Découverte à l'âge de 49 ans d'une tumeur située dans le muscle vaste interne de la cuisse gauche.

Le premier acte thérapeutique consista en une chirurgie d'exérèse.

La première récurrence survint cinq mois après ce traitement, qui est restée isolée. L'état général est bon, pas de métastase pulmonaire radiologiquement objectivable, pas d'hépatomégalie. Il ne fut pas pratiqué d'autres examens pour compléter le bilan.

Le deuxième acte thérapeutique consista en une cobaltothérapie sur la récurrence et le territoire des adénopathies satellites. Ce traitement entraîna des modifications de détail de la masse tumorale qui parut plus diffuse, mal limitée, mais n'empêcha pas l'apparition d'une volumineuse adénopathie satellite. L'exploration chirurgicale de cette adénopathie mit en évidence une importante extension de la tumeur vers le promontoire rendant illusoire un traitement chirurgical. La cobaltothérapie comporta au total 2240 rads sur un champ antérieur fémoral gauche puis à l'Institut Gustave ROUSSY où ce malade fut transféré, 2000 rads complémentaires sur le même champ et 4000 rads sur les adénopathies lombo-aortiques et 5000 rads sur les adénopathies iliaques gauches.

Il est alors institué un traitement chimiothérapique par ENDOXAN 300 mg + VELBE 5 mg et METHOTREXATE 100 mg environ par semaine, ajusté en fonction des hémogrammes. Ce traitement reste totalement inefficace : extension locale au niveau du fémur en regard du bord supérieur de la rotule.



Il est alors prescrit une irradiation sur l'extension fémorale à l'ANTARES 250 Kv : 775 rads en 6 jours et 3 séances.

Le dernier traitement palliatif consista en différentes chimiothérapies à doses trop faibles et insuffisamment prolongées du fait de l'état général profondément altéré et de la survenue d'un ictère.

Le décès survint 2 ans après le début.

#### HISTOLOGIE :

Macroscopiquement la tumeur est grosse comme un oeuf, assez bien limitée.

Histologiquement, on distingue des cellules en fuseau, des cellules géantes au cytoplasme acidophile, des cellules polynucléées et des cellules "araignées". Par place la nécrose est dominante. Malgré l'aspect macroscopique de la tumeur, il existe des signes d'envahissement musculaire.

La revue des coupes confirme les conclusions de l'anatomo-pathologiste : il s'agit d'un RMS polymorphe sans double striation.

#### COMMENTAIRES :

Il s'agit d'une tumeur de malignité relativement réduite à haut potentiel loco-régional mais ne métastasant pas précocement.

Il n'est pas possible rétrospectivement d'avoir une opinion sur la valeur de l'acte chirurgical initial.



L'absence d'examen complémentaire à la recherche d'adénopathie satellite ne permet pas de savoir si une désarticulation élargie aurait eu sa raison d'être.

Le deuxième point est l'aspect macroscopique trompeur de la tumeur, bien limitée.

Le troisième point est la complète radio-résistance de ce RMS.

Enfin, l'association ENDOXAN VELBE METHOTREXATE n'a pu dans le cas présent faire la preuve de son activité.

-:-



Découverte à l'âge de 73 ans d'une "tumeur" dans la région cervicale postérieure qui a grossi assez rapidement jusqu'à la taille d'un oeuf de pigeon. La tumeur très dure adhérait à la peau qui était rouge. Dans les antécédents, on note une gastrectomie pour épithélioma 8 ans auparavant.

Le premier acte thérapeutique consiste en une biopsie-exérèse, environ 6 semaines après le début clinique.

Quinze jours après, l'examen est négatif : l'état général est bon, pas d'anorexie, pas de céphalée, pas de signes fonctionnels. Localement, la cicatrice est souple, sans tumeur résiduelle palpable. Pas d'adénopathie objective décelable cliniquement. La radiographie pulmonaire objective une petite opacité dense, irrégulière du sommet droit dont la nature métastatique est hypothétique.

Le deuxième acte thérapeutique consiste en une radiothérapie de 8000 rads par télécobalt en 2 champs, cervicaux antérieur et postérieur débordant largement la cicatrice de 3 cm dans toutes les directions.

La récurrence locale survient 5 mois après à l'arrière de la cicatrice. Elle consiste en 2 nodules de consistance ferme, mobile sur les plans profonds mais fixés à la peau et réunis par un tractus fibreux. Une drill-biopsie confirme histologiquement la récurrence.

Le troisième acte thérapeutique au 7ème mois consiste en une réintervention plus large sacrifiant le ster-



no-cléïdo-mastoïdien et une partie du trapèze. Aucun traitement n'est prescrit à la suite de cette intervention. Le cobalt n'est pas possible étant donné l'irradiation récente. L'état général est bon. Il n'y a pas d'adénopathie satellite. L'image pulmonaire semble inchangée.

Deuxième récurrence locale 6 mois après la deuxième réintervention, confirmée par l'examen histologique par drill-biopsie.

Le quatrième acte thérapeutique consiste en une réintervention. L'exérèse est incomplète étant donné les adhérences à la jugulaire interne. A noter qu'une adénopathie prélevée en cours d'intervention au contact de la tumeur n'est pas histologiquement envahie.

Troisième récurrence cliniquement évidente, 5 mois après réintervention : il s'agit d'un petit bourgeon charnu. L'état général reste bon mais apparaît une séméiologie loco-régionale : vertiges, dysphagie..... L'image pulmonaire reste inchangée.

Le cinquième acte thérapeutique consiste en une curiethérapie par irridium sur deux épingles au niveau des deux bourgeons charnus. L'irradiation est d'environ 4000 rads. L'affaîssement des zones irradiées entraîne des hémorragies difficilement contrôlables.

Le décès survient, par extension de la tumeur, environ deux ans après le premier signe clinique.

#### HISTOLOGIE :

A l'examen macroscopique, la tumeur forme une masse grossièrement arrondie de 3 cm de diamètre paraissant



bien limitée.

Histologiquement, on retrouve sur les coupes des cellules en fuseau, au cytoplasme acidophile, des cellules géantes, certaines cellules possèdent un cytoplasme granuleur..... Entre les cellules, on observe des fibres collagènes plus ou moins abondantes.

A la révision, au cours de ce travail, les conclusions de l'anatomo-pathologiste ont été confirmées. Il s'agit d'un RMS polymorphe ne comportant pas de double striation, dont le seul aspect particulier est la présence d'une importante fibrose.

#### COMMENTAIRES :

Il s'agissait d'un RMS polymorphe de malignité relativement réduite : extension locale plutôt modérée, pas d'adénopathie ni de métastase cliniquement considérable.

Quatre récurrences successives témoignent de la nécessité d'exécuter le plus à distance possible. Dans le cas présent, la situation et l'âge du malade n'ont pas permis de pratiquer dès le début un geste chirurgical suffisant.

Le deuxième enseignement est la complète radio-résistance de ce RMS tant au cobalt qui n'a retardé en rien la récurrence, qu'à la curiethérapie qui n'a pu freiner l'extension de la tumeur.

-:-



Découverte à l'âge de 45 ans d'une volumineuse tumeur de la loge postérieure de la cuisse droite, dure, douloureuse.

Le premier acte thérapeutique consista en une intervention chirurgicale d'exérèse.

La récurrence survint 15 jours après l'opération. Elle siégeait dans la région interne de la racine de la cuisse droite, en avant de la cicatrice de l'intervention récente. La tumeur est bien mobile, son volume est celui d'une orange; elle est douloureuse et entraîne des douleurs à la marche.

L'existence d'une ankylose du membre inférieur gauche en rapport avec des fractures multiples fit surseoir à la désarticulation, seule intervention logique.

Le deuxième traitement consista en télécobalt. La dose de 3000 rads initialement prévue en 2 champs ne fut pas administrée en totalité. A 2100 rads, devant l'absence de résultat et pour permettre un traitement chirurgical, l'irradiation fut arrêtée.

Deux mois après la récurrence, il est procédé à une extirpation de la tumeur dont l'examen histologique confirma la nature.

Trois semaines après cette extirpation, il est procédé à une désarticulation par le procédé classique de raquette à queue antérieure avec ligature première des vaisseaux fémoraux et recoupe de sécurité de différents groupes musculaires suspects.



La surveillance continue de cette malade objective une survie de 6 ans indemne de métastase.

#### HISTOLOGIE :

Macroscopiquement la tumeur est bien limitée, grosse comme une orange.

Histologiquement, l'aspect est celui du RMS POLYMORPHE avec ces types cellulaires disparates. Il faut noter cependant un aspect très fibreux. L'envahissement au-delà de la pseudo-capsule est bien visible.

#### COMMENTAIRES :

Il s'agit d'un RMS POLYMORPHE à haut potentiel local (récidive en 15 jours) mais dont la diffusion métastatique n'a pas été rapide de telle sorte que l'intervention radicale semble avoir été efficace. Nous retrouvons là les conclusions de PACK dont les meilleurs cas sont ceux traités après récurrence car le malade autorise alors un acte chirurgical suffisamment large.

Encore une fois, ce type de RMS s'est montré complètement radio-résistant, encore que l'irradiation n'ait pas été poursuivie assez longtemps et qu'elle ait pu éviter la diffusion métastatique avant la désarticulation.

~ 2 ~



CAS N° 67-324 - M. André C. - Sexe M - Age : 19 ans.  
=====

Découverte à l'âge de 19 ans de l'augmentation progressive du testicule gauche. Au bout de 3 mois d'évolution, apparaît une adénopathie inguinale. Le malade signale des douleurs thoraciques sous-mamelonnaires prédominant à gauche avec irradiation dorsale. L'état général est médiocre avec un amaigrissement de 3 Kg et une anémie. Il faut noter dans les antécédents la cure chirurgicale laborieuse d'un hypospadias.

4 mois après le début, le malade présente une énorme tumeur testiculaire gauche de 10 cm/ 6 cm environ, dure, non douloureuse, ayant aux deux pôles une consistance moins ferme. La transillumination est négative. Les adénopathies inguinales gauches forment un conglomérat; de même, il existe un empâtement de la région interne du triangle de Scarpa sous l'arcade crurale. L'abdomen est souple, il n'y a pas d'hépto-spléno-mégalie. La lymphographie objective les adénopathies. La radiographie pulmonaire montre une image de carcinose miliaire avec épanchements pleuraux. L'état général s'altère rapidement avec fièvre et hématurie.

Le premier traitement consista en la prescription d'Endoxan.

Le deuxième traitement consista en une castration.

L'état général s'améliora un peu (sous l'effet de la chimiothérapie ?), mais il apparut des adénopathies sous-claviculaires gauches métastatiques, alors qu'un scintigramme hépatique n'objectiva point de lacune métastatique.



Le décès survint 8 mois après le premier signe du fait de métastases pulmonaires en particulier.

HISTOLOGIE :

La tumeur s'est développée en dehors du testicule et de l'épididyme. L'aspect histologique est celui d'un RMS EMBRYONNAIRE sans double striation.

COMMENTAIRES :

Cette observation offre l'intérêt de mettre en évidence la rapidité d'évolution que l'on peut rencontrer dans les RMS : en moins de 3 mois, apparition de métastases ganglionnaires, en moins de 4 mois métastases pulmonaires et pleurales, et décès 8 mois après la découverte initiale.

- 2 -



Découverte à l'âge de 4 ans d'une tuméfaction d'apparition progressive au niveau des parties molles de la cuisse gauche. L'augmentation de volume a été indolore. Le développement de l'enfant a été normal.

Le premier acte thérapeutique consista en une biopsie exérèse : le chirurgien découvrit une tumeur de la cuisse gauche développée au milieu des masses musculaires du vaste externe, tumeur bien limitée et clivable. L'examen histologique concluait à un RMS ALVEOLAIRE.

La récurrence survint au bout de 2 mois avec envahissement ganglionnaire vérifié par lymphographie.

Le deuxième traitement fut d'une part une télécuriethérapie en deux champs fémoraux antérieur et postérieur de 2500 rads, et d'autre part en deux séries d'ACTINOMYCINE D à la dose de 1500 à 1450 pour un poids de 20 Kg. Les résultats furent très bons tant sur la masse tumorale que sur les adénopathies.

La deuxième récurrence survint 14 mois après que la malade fut sortie en bon état sans signe de métastase. Aucun traitement d'entretien n'avait été institué. Il existait une récurrence ganglionnaire dans la région inguinale et des masses latéro crurales douloureuses bilatérales. On constatait la présence d'une volumineuse masse dans la fosse iliaque droite et au toucher rectal. A l'urographie intraveineuse, le rein droit était muet. La lymphographie normale à droite est interrompue à gauche. Bref, tableau de généralisation avec douleur.

Le traitement institué comporta une triple chimiothé-



rapie par ACTINOMYCINE 250 mg, ENDOXAN 100 mg et METOTREXATE 6 mg. Les résultats furent minces cliniquement mais l'enfant souffrait moins. L'application de ce traitement, en réinduction, fut contrariée par la survenue d'une leucopénie secondaire à l'administration de VELBE en traitement d'entretien. Mais petit à petit se dessina une amélioration locale notable.

Cependant, apparut une métastase vertébrale douloureuse et une atteinte du rocher droit entraînant une riche sémilogie neurologique avec atteinte du VII et du VIII (paralysie faciale droite avec inocclusion palpébrale droite avec strabisme convergent et surdité droite).

L'irradiation au 250 kv à raison de 2600 rads sur le rocher et le rachis de C7 à LI, associée à la reprise du VELBE entraînèrent un résultat sensible mais éphémère.

Le décès survint après 2 ans d'évolution.

#### HISTOLOGIE :

Les coupes montrent une prolifération tumorale maligne à la périphérie de laquelle on trouve parfois des fibres musculaires striées. La tumeur est faite d'éléments POLYMORPHES, parfois fusiformes, plus souvent arrondis, à disposition ALVEOLAIRE dans un stroma fibreux. Les éléments tumoraux se libèrent souvent au centre de ces alvéoles. Les colorations électives ne permettent pas de montrer des striations cytoplasmiques.

L'aspect est celui d'un RMS ALVEOLAIRE type RIOPELLE sans double striation.



## COMMENTAIRES :

Nous avons retenu ce cas, bien qu'en majorité traité à l'Institut Gustave ROUSSY, car il est intéressant à plusieurs titres :

- la radio-sensibilité a fait ici deux fois sa preuve.
- la chimiothérapie a montré également une bonne efficacité. On peut se demander si un traitement d'entretien tel que le conçoit PRATT par exemple, poursuivi pendant la rémission totale de 14 mois, n'aurait pas amélioré la survie.
- il est enfin possible qu'une chirurgie initiale plus large, associée aux deux autres armes efficaces ici auraient pu entraîner une survie prolongée.



| N° Dossier<br>et<br>Initiales | Sexe | Age | Siège          | Aspect                 | Traitement<br>Initial                          | Evolution<br>Immédiate                                                |
|-------------------------------|------|-----|----------------|------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 70-93I<br>S. Denise           | F    | 43  | Cuisse         | Tumeur                 | Biopsie exé-<br>rèse                           | Métastases :<br>- hépatique<br>- pulmonaire<br>Récidive en<br>6 mois. |
| 70-838<br>R. François         | M    | 61  | Cuisse         | Tumeur en-<br>capsulée | Biopsie exé-<br>rèse                           |                                                                       |
| 65-II05<br>L. Madeleine       | F    | 45  | Cuisse         | Tumeur en-<br>capsulée | Exérèse                                        | Récidive en<br>15 jours                                               |
| 63-I326<br>V. Ernestine       | F    | 76  | Avant-<br>bras | Tumeur ma-<br>melonnée | Exérèse a-<br>près 2 ans<br>de quiescen-<br>ce | Récidive a-<br>près 2 mois<br>Adénopathie                             |
| 66-II62<br>N. Maurice         | M    | 49  | Cuisse         | Tumeur li-<br>mitée    | Biopsie exé-<br>rèse                           | Récidive en<br>5 mois                                                 |
| 67-293<br>C. André            | M    | 74  | Cuisse         | Hématome               | a) Ponction<br>b) Ponction<br>biopsie          | Masse tumo-<br>rale                                                   |
| 68-413<br>L. Jules            | M    | 73  | Trapèze        | Masse                  | Biopsie e-<br>xérèse                           | Métastase<br>Pulmonaire                                               |



| Traitements<br>Ultérieurs                                                                                                   | Résultat du<br>Traitement                                                                                                                    | Métastase                | Survie                                                         | Issue                                      | Remarques<br>Histologie                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1) Chirurgie<br>2) Endoxan                                                                                                  | 1) Récidive en<br>3 mois<br>2) Ralentisse-<br>ment de l'é-<br>volution                                                                       | Pulmonaire<br>Hépatique  | Vivante avec<br>métastase a-<br>vec 2 ans de<br>recul.         |                                            |                                                       |
| 1) Irradiation<br>pulmonaire<br>prophylacti-<br>que                                                                         | 1) Nul                                                                                                                                       | Pulmonaire               | 14 mois                                                        | Décédé                                     |                                                       |
| 1) Cobalt 2100<br>Rads.<br>2) Biopsie exé-<br>rèse assure<br>le diagnostic<br>3) Amputation                                 | 1) ?                                                                                                                                         | Absence de<br>métastase. | Vivante indem-<br>ne de métasta-<br>se avec 7 ans<br>de recul. |                                            |                                                       |
| 1) 200 Kv à 6000<br>Rads<br>2) Cobalt sur a-<br>dénopathie<br>6000 Rads                                                     | 1) Médiocre<br>2) Moyen                                                                                                                      | Pulmonaire               | 3 ans                                                          | Décédée<br>métasta-<br>se pulmo-<br>naire. |                                                       |
| 1) Cobalt sur<br>cicatrice<br>2) Endoxan<br>Velbé<br>Méthotrexate<br>3) 250 Kv sur<br>fémur<br>4) Polychimio-<br>thérapie   | 1) Nul : exten-<br>sion. Appa-<br>rition d'a-<br>dénopathie<br>2) Nul : exten-<br>sion au fémur<br>3) Nul<br>4) Prolongé la<br>survie        | Adénopathie<br><br>Fémur | 2 ans                                                          | Décédé                                     | POLYMOR-<br>PHE.                                      |
| 1) Méthotrexate<br>2) Cobalt 6000<br>Rads + Endo-<br>xan                                                                    | 1) Amélioration<br>nette<br>2) Nul                                                                                                           | Abdomen<br>Rachis        | 7 mois                                                         | Décédé<br>métasta-<br>ses                  |                                                       |
| 1) Cobalt 8000<br>Rads<br>2) Chirurgie e-<br>xérèse<br>3) Chirurgie e-<br>xérèse<br>4) Curiothéra-<br>pie par irri-<br>dium | 1) Nul : réci-<br>dive en 5 mois<br>2) Nul : réci-<br>dive en 6 mois<br>3) Nul : réci-<br>dive en 5 mois<br>4) Nul : réci-<br>dive en 3 mois | Pulmonaire               | 2 ans                                                          | Décédé<br>par ex-<br>tension<br>tumorale   | Gastrecto-<br>mie pour<br>EOA<br>8 ans a-<br>vant RMS |



| N° Dossier<br>et<br>Initiales | Sexe | Age | Siège         | Aspect                           | Traitement<br>Initial | Evolution<br>Immédiate            |
|-------------------------------|------|-----|---------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| 70-391<br>L. Hélène           | F    | 61  | Jambe         | confondu<br>avec "ar-<br>throse" | Biopsie exé-<br>rèse  | Métastases<br>- poumon<br>- fémur |
| 70-753<br>R. Margueri-<br>te  | F    | 79  | Deltoï-<br>de | Kyste                            | Biopsie exé-<br>rèse  | Récidive en<br>2 mois             |

RHABDOMYOSARCOMES

=====



| Traitements<br>Ultérieurs | Résultat du<br>Traitement | Métastase | Survie       | Issue   | Remarques<br>Histologie |
|---------------------------|---------------------------|-----------|--------------|---------|-------------------------|
| 1) Cobalt sur jam-<br>be  | 1) Nul                    | Poumon    | 2 ans<br>I/2 | Décédée |                         |
| 2) Cobalt sur<br>poumon   | 2) Nul                    | Fémur     |              |         |                         |
| 1) 200 Kv -<br>4000 Rads  | 1) Extension              |           | 18 mois      | Décédée |                         |

POLYMORPHES

=====



| Traitements<br>Ultérieurs                  | Résultat du<br>Traitement                                   | Métastase                              | Survie | Issue                             | Remarques<br>Histologie           |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 0 Chimiothérapie                           | 1) Nul                                                      | Ascite                                 | 6 mois | Généralisation<br>Décédée         | EMBRYONNAIRE<br>sans double strie |
| 0 Mitomycine<br>Cobalt 7100<br>Rads        | 1) Régression<br>locale mais<br>apparition<br>d'adénopathie | Adénopathie<br>cervicale               | 1 an   | Décédée                           | EMBRYONNAIRE<br>avec double strie |
| 0 ENDOXAN +<br>PURINETHOL                  | 2) Nul                                                      |                                        |        |                                   |                                   |
| 0 ENDOXAN                                  | 1) Légère amélioration                                      | Pulmonaire                             | 8 mois | Décédé<br>métastase<br>pulmonaire | EMBRYONNAIRE<br>sans double strie |
| 0 Castration<br>0 ENDOXAN                  |                                                             | Adénopathie                            |        |                                   |                                   |
| 0 5700 Rads<br>électrons +<br>ACTINOMYCINE | 1) Médiocre                                                 | Poumon<br>Cuisse<br>Cutanée<br>Abdomen | 1 an   | Décédé<br>Généralisation          | EMBRYONNAIRE                      |
| 0 VELBE                                    | 2) Nul                                                      |                                        |        |                                   |                                   |

EMBRYONNAIRES

\*\*\*\*\*



| N° Dossier<br>et<br>Initiales | Sexe | Age | Siège  | Aspect                 | Traitement<br>Initial | Evolution<br>Immédiate |
|-------------------------------|------|-----|--------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 68-30<br>B. Stépha-<br>nie    | F    | 6   | Cuisse | Tumeur en-<br>capsulée | Biopsie exé-<br>rèse  | Récidive en<br>2 mois  |

RHABDOMYOSARCOME

=====







- VIII -

CONCLUSIONS GENERALES

=====

- III -



Confronté avec quelques RMS, puis avec les dossiers des malades suivis et traités au Centre François BACLESSE, nous avons été incités à faire une revue générale de cette affection plutôt mal connue.

De l'étude sans préjugé des publications, il ressort au-delà des divergences de détail des différentes écoles, des idées forces que nous avons essayé de mettre en évidence à la fin de chaque chapitre en balayant les nuances .

- les rhabdomyosarcomes sont des tumeurs extrêmement malignes.
- les rhabdomyosarcomes sont des tumeurs de fréquence non négligeable.
- les rhabdomyosarcomes sont des tumeurs dont le diagnostic clinique n'est pas possible mais doit être envisagé.
- les rhabdomyosarcomes sont des tumeurs de diagnostic histologique extrêmement délicat.
- le pronostic des rhabdomyosarcomes est souvent plus le fait des métastases que de la tumeur primitive.
- le traitement des rhabdomyosarcomes n'est pas chose aisée et donne lieu à bien des controverses.

D'un point de vue général, une des notions qui est apparue comme essentielle est la nécessité d'un travail d'équipe médicale. Cette équipe comprend le médecin généraliste qui a découvert la tumeur puis suivra le malade après l'application des lourds traitements hospitaliers. Le reste de l'équipe, thérapeutes et anatomopathologistes, doit constamment confronter ses idées.



Ainsi en conclusion, nous pourrions reprendre  
en l'altérant un peu l'avertissement de Arthur Purdy STOUT  
en 1946 :

"toutes les chances de guérison d'un rhabdomyosarcome  
"reposent dans les mains des médecins qui décideront  
"au départ, du plan thérapeutique".

~:~:~:~:~:~



## BIBLIOGRAPHIE

=====



ADENIS L. - CAPPELAERE P. - DEMAILLE A.  
La chimiothérapie des tumeurs solides  
La Clinique - 64 - 105-108 - 1969.

ALBORES-SAAVEDRA J. - MABIN R.G. and coll.  
Rhabdomyosarcoma : A study of 35 cases  
Annal. Surg. 157 - 186-197 - 1963.

ALBORES-SAAVEDRA J.  
Rhabdomyosarcoma  
Progr. Clin. Cancer - I - 683 - 1965.

ALLEN G.W.  
Embryonal Rhabdomyosarcoma of the nose and maxillary sinuses  
A.N.A. Arch. of Otolaryng. 72 - 477-478 - 1960.

AMADOR G.H. - MORANDEYRA MARTIN A. et Coll.  
Tumores de la celda parotidea en el niño  
Rev. Cub. Pediat. 38 - 425-434 - 1966.

ARDOUIN G.  
Sarcome Rhabdomyoblastique de la région temporo-occipitale  
Bull. Assoc. Franc. Cancer - 18 - 255-268 - 1929.

AREAN V.M. - KREAGER J.A.  
Paratesticular rhabdomyosarcoma  
Am. J. Clin. Path. - 43 - 418-427 - 1965.

AREAN V.M. - MARCIN-ROJAS R.A.  
Rhabdomyosarcoma in children  
Am. J. Sur. 93 - 143-146 - 1957.

ARIEL I.M. and PACK G.T.  
Treatment of tumors of the soft somatic tissues : a review  
Rev. Surg. 21 - 157 - 1964.

AURIOL M. - CESARI J.  
Rhabdomyosarcomes immatures rhabdopoïétiques - A propos de  
quelques observations anatomiques  
Bull. Assoc. Franc. Etud. Cancer - 51 - 33-54 - 1960.

BAILEY W.C. - HOLADAY W.J. and Coll.  
Rhabdomyosarcomas in childhood. A review of 14 cases  
Arch. of Surg. 82 - 943-949 - 1961.

BAPNA et al.  
RMS of the prostate  
Indian J. Pediat. 35 - 232-236 - 1968.

BARDWIL J.M. et al.  
Sarcomas of the head and neck with special reference to RMS  
Brit. J. Surg. 50 - 883 - 1963.



BATSAKIS J.G.

Urogenital RMS : histogenesis and classification

J. Urol. 90 - 180-186 - 1963.

BATSAKIS J.G. et al.

RMS of the larynx. Report of a case

Arch. Otolaryng. - 91 - 136-140 - 1970.

BATSAKIS et al.

Supporting tissue neoplasms of the larynx

Surg. Gynec. Obstet. 131 - 989-997 - 1970.

BERGE T. et al.

Malignant tumors of head and neck in childhood

Acta Oto-Laryng. 68 - 551-560 - 1969.

BIZER L.S.

RMS

Amer. J. Surg. 118 - 453-458 - 1969.

BLANCHARD C.L. and HOUSE H.P.

Two cases reports of embryonal RMS with primary presentation in the ear

A.M.A. Arch. Otolaryng. 66 - 588-591 - 1957.

BOURGEOIS R. - PANTIN J.P.

Les RMS de la racine de la cuisse. Conceptions sur le diagnostic et la thérapeutique

Ann. Chir. 11 - 1441-1450 - 1957.

BURGERT E.O.

Chemotherapy of malignant lesions unique in children

Mayo Clinic. Proc. 41 - 361-367 - 1966.

BHANSALI S.K.

RMS of the spermatic cord.

Brit. J. Surg. 50 - 883 - 1963.

BAUMAN J.T.

RMS of striated muscle origin in pre-adolescent children

J. Pediat. 55 - 620 - 1959.

CABANNE F. - GUERRIN J.

RMS alvéolaire de Riopelle et Thériault. Brève revue d'ensemble. A propos d'une observation.

Bull. Cancer - 56 - 187-196 - 1969.

CALABRESE L.

Rare malignata dei genitali maschili nell'infanzia

Archivio "de Vecchi" - 38 - 703-731 - 1962.



CALHOUN P.P. et al.  
RMS of the orbit.  
Arch. Ophth. 27 - 558 - 1942.

CALVER J. - COLL J.  
RMS laryngé avec extension pleurale - Considérations sur les  
sarcomes du larynx.  
J. Franç. ORL. - 12 - 41-46 - 1963.

CANTIN J. et al.  
The problem of local recurrence after treatment of soft tis-  
sue sarcoma.  
Ann. Surg. - 168 - 47 - 1968.

CASSADY J.R. et al.  
Radiation therapy for RMS  
Radiology - 91 - 116-120 - 1968.

CHADWICK R.O.  
RMS : case report of long term palliation by irradiation  
J. Louisiana M. Soc. - 117 - 265 - 1965.

CLARK R.L. et al.  
A critical review of the management of soft tissue sarcomas  
J. Lancet. - 79 - 327 - 1959.

CONQUEST H.F. et al.  
Primary pulmonary RMS : a report of three cases and literature  
review  
Ann. Surg. 161 - 688 - 1965.

CONSTANCE T.J.  
Bilateral RMS of the kidney  
J. Path. et Bact. 59 - 492 - 1947.

CORBEIL L.B.  
Differentiation of RMS and neonatal muscle cells in vitro  
Cancer 20 - 572-578 - 1967.

CREIGHTON A. Hardin  
Radical amputation for sarcoma of the extremities including  
post-operative resection of pulmonary.  
Ann. of Surgery - 167 - 359-366 - 1968.

DABEZIES O.H. et al.  
Alveolar RMS of paranasal sinuses and orbit.  
Arch. Ophthal. 79 - 574-577 - 1968.

DANIEL W.W. et al.  
Sarcoma botryoïdes of the vagina  
Cancer - 12 - 74 - 1959.



DARGENT M.  
La chimiothérapie intra-artérielle  
Lyon Méditerranée Med. - 5 - 55-68 - 1959.

DARGENT M. et al.  
Réflexions sur la chimiothérapie régionale associée à la  
chirurgie dans le traitement des sarcomes des parties molles  
Bulletin du Cancer - 54 - 319-328 - 1967.

DAVID H. James et al.  
Childhood malignant tumors  
J. A.M.A - 197 - 213-215 - 1966.

DAYTON G.O. et al.  
Managment of orbital RMS  
Amer. J. Ophtal. - 68 - 906-909 - 1969.

DELANEY W.E. et al.  
Soft somatic tissues in management of the patient with cancer  
Piladephia - 1965 W.B. Saunders Co.

DELARUE J. - CHOMETTE  
RMS de structure alvéolaire  
Annales d'Ana. Path. - 5 - 291-305 - 1960.

DELREGATO J.A.  
Radiotherapy of soft tissue sarcomas  
J. A.M.A. - 185 - 216 - 1963.

DITO W.R. et al.  
RMS of the head and neck. An appraisal of the biologic  
behavior in 170 cases  
A.N.A. Arch. Surg. 84 - 582-588 - 1962.

DITO W.R. et al.  
Intraoral, pharyngeal and nasopharyngeal RMS  
Arch. Otol. - 77 - 123 - 1963.

DAVISON R.C.  
RMS of the midle ear  
Laryngoscope - 76 - 1889-1920 - 1966.

EDLAND R.W.  
Embryonal RMS  
Am. J. Roentgenol. - 93 - 671 - 1965.

EISENBERG S.J.  
RMS : case report with response to roentgen radiation  
Virginia M. Month. 75 - 27 - 1948.

ENTERLINE H.T. et al.  
Alvéolar RMS A distinctive tumor type.  
AM. J. Clin. Path. 29 - 356-366 - 1958.



ENZINGER F.M. - SHIRAKI M.  
Alveolar RMS  
Cancer - 24 - I8-3I - I969.

EVANS A.T. et al.  
RMS of the bladder in adult patients - report of 3 cases  
J. Urol. - 94 - 573 - I965.

FARINOCCHI C.J. et al.  
Sarcoma botryoïdes of the common bile duct : report of 2 cases  
Cancer - 9 - 408 - I956.

FINKLESTEIN J.Z. et al.  
Bone marrow metastases in children with solid tumors  
Amer. J. Dis. Child. - II9 - 49-52 - I970.

FIORENTINO M.  
Chemotherapy of muosarcoma (Leio and RMS)  
Europ. J. Cancer. - 4 - 225-232 - I968.

FOX T.A. et al.  
RMS of the spinal cord. A review and case presentation.  
Am. Surgeon - 33 - 483 : I967.

FRANCOIS J. et al.  
RMS de l'orbite  
Ophtalmologica - II59 - 307-323 - I969.

FRAZIER A.B. et al.  
Effectiveness of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. A retrospective study.  
Amer. J. Roentgenol. - IO8 - 830-834 - I970.

GILMAN J.P.W.  
Muscle tumor. Genesis.  
Canad. Canc. Conf. - 6 - 209 - I966.

GOGUETA A. et al.  
RMS alvéolaire. Etude d'une observation (tumeur pied)  
Bull. Assoc. Franç. et Can. - 49 - 434-44I - I962.

GOODWIN W.E. et al.  
RMS of the prostate in a child  
Trans. Amer. Ass. Genito-urin. Surg. - 59 - I86-I9I - I967.

GRAY C.P. et al.  
Myosarcoma of the spermatic cord.  
J. of Urol. - 84 - 562-564 - I960.

GREER C.H.  
RMS of the head and neck with special reference to the orbit.  
Tr. Ophth. Soc. Australia - 25 - 80 - I966.



GRICE A.J. et al.  
 RMS induced in rats by intramuscular injections of blue VRS  
 J. Nat. Cancer Inst. - 37 - 845-858 - 1966.

GROSFELD Jay L. et al.  
 Combined therapy in childhood RMS : an analysis of 42 cases.  
 Journal of pediatric surgery - 4 - 637-645 - 1969.

GUERSANT M.  
 Polypes du vagin chez une petite fille de treize mois.  
 Moniteur Hopitaux - 2 - 187 - 1963.

HAJDU S.I. et al.  
 Cytologic diagnosis of metastatic myosarcomas.  
 Acta Cytol. - 13 - 545-551 - 1969.

HARDIN C.A.  
 Radical amputation for sarcoma of the extremities including  
 postoperative resection of pulmonary metastasis.  
 Ann. Surg. - 167 - 359-366 - 1968.

HARE H.F. et al.  
 Soft tissue sarcoma  
 A review of 200 cases  
 Cancer - 16 - 1332 - 1963.

HARPER H.Y. et al.  
 RMS  
 Surgery - 6 - 76 - 1939.

HAYS D.M. et al.  
 Botryoid sarcoma (RMS) of the bile ducts.  
 Am. J. Dis. Child. - 110 - 595 - 1965.

HEYN R. et al.  
 Treatment of RMS in children  
 Proc. Amer. Ass. Cancer Res. - 11 - 36 - 1970.

HOFFMAN W.W. et al.  
 A rare tumor of the spinal cord : RMS  
 J. Urol. - 84 - 376 - 1960.

HOLTZ F. et al.  
 Testicular neoplasms in infants and children. II. Tumors of  
 non-germ cell origin.  
 Cancer - 16 - 982 - 1963.

HORN R.C. et al.  
 RMS (sarcoma botryoïdes- of the common bile duct : report of  
 a case.  
 Cancer - 8 - 468 - 1955.



HORN R.C. et al.

RMS

Clin. Orthop. - 19 - 99 - 1961.

HORN R.C. Jr

Sarcomas of the soft tissues

J.A.M.A. - 183 - 511 - 1963.

HORN R.C. Jr

Treatment of tumors of skeletal muscle in Pack and Ariel

Treatment of cancer and allied diseases

New-York Harper and Row publishers - VIII - 194-210 - 1964.

HORN R.C. Jr - ENTERLINE H.F.

RMS : a clinico pathological study and classification of 39 cases.

Cancer - 11 - 181-199 - 1958.

INKLESTEIN J.Z. et al.

Valuation of a high dose cyclophosphamide regimen in childhood tumors.

Cancer - 23 - 1239-1242 - 1969.

IRVINE E.W. et al.

RMS of the paratesticular tissues

New-England J. Med. - 266 - 994-995 - 1962.

JAMES A.G.

Cancer Progress Manual. New-York 1964.

American cancer society,

JAMES D.H. et al.

Childhood malignant tumors. Concurrent chemotherapy with dactinomycin and vincristine sulfate.

J.A.M.A. - 197 - 1043-1045 - 1966.

JEANNE C.

La chimiothérapie des cancers par voie locale et régionale.

GM. de France - 76 - 6585-6590 - 1969.

JONES C.C. Jr et al.

RMS of the bladder : occurrence in childhood and in advanced disease.

J. Urol. - 91 - 533 - 1964.

JONES I.S. et al.

Orbital RMS. An analysis of 62 cases.

Amer. J. Ophthal. - 61 - 721-736. - 1966.

JOHNSON W. et al.

Immunohistologie studies of tumors containing myosin.

Amer. J. Path. - 47 - 1139-1155 - 1965.



KAY S.

Sarcoma of the soft parts. Expérience with 85 cases.  
Virginia M. Month. - 87 - 619 - 1960.

KEYMANI A. et al.

Pheomorphic RMS

Cancer - 22 - 956-967 - 1968.

KOHLER F.P. et al.

RMS of the male genital tract.

J. Urology - 82 - 500-503 - 1959.

KOOP C.E. et al.

RMS of the head and neck in children

Ann. Surg. - 160 - 95 - 1964.

KREMENTZ E.T.

End résultats in the treatment of sarcoma by perfusion with  
chemotherapeutic agents.

Cancer Chemother. Rep. - 10 - 83 - 1960.

KREMENTZ E.T. et al.

Behavior and treatment of soft tissue sarcomas.

Ann. Surg. - 157 - 770 - 1963.

KUEL K.S. et al.

Left ventricular RMS : a rare cause of subarotic stenosis  
in the newborn infant.

Pediatrics - 46 - 464-468 - 1970.

KUSEN E.H.

RMS of the ear. A case with unexpected survival ?

Pract. Oto-Rhino-Laryng. - 29 - 305-314 - 1967.

LAGROT F. et al.

Un cas de RMS vesicoprostatique

Pédiatrie - 17 - 446-456 - 1962.

LANGE G. et al.

J. Urol. Nephrol. - 73 - 747-754 - 1967.

LANITIS G.

Tumeurs de la paroi thoracique

Medecine et hygiène - 929 - 1292 - 1970.

LAWRENCE W. Jr et al.

Embryonal RMS. A clinico pathological study

Cancer - 17 - 361-376 - 1964.

LEDOUX-ROBERT J. et al.

Sarcomes conjonctifs des voies aéro-digestives supérieures, in  
"OnoJ., Proceedings of the 8th Intern. Congress of Oto-Laryng."  
Amsterdam, excerpta Médica - 753-757 - 1966.



LEE E.S.

RMS in adults.

Proc. Roy. Soc. Med. - 59 - 414-415 - 1966.

LEMMON W.T. Jr et al.

RMS of the prostate.

Surgery - 59 - 736 - 1966.

LI F.P. et al.

RMS in children : epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome.

J. Nat. Cancer Inst. - 43 - I365-I373 - 1969.

LIEBERMAN Z. et al.

Principles in the management of soft tissue sarcomas.

Surgery - 35 - 350 - 1954.

LINDBERG R.

Unusual malignant tumors of the head and neck.

Radiology - 86 - I090-I095 - 1966.

LINDBERG R.

Miscellaneous malignant tumors of the head and neck. in :

"G.H. FLETCHER, Textbook of radiotherapy",

Philadempie, Lea et Febiger - 223-238 - 1968.

LINSCHIED R.L.

Pleomorphic rhabdomuosarcomata of the extremities and Limb Girdles

J. Bone Joint Surg. - 47 - 715-726 - 1965.

MAC GREGOR J.K. et al.

Perianal RMS in an infant.

Dis. Colon et Rectum - 8 - 52 - 1965.

MAHOUR G.H. et al.

RMS in infants and children : a clinicopathologic study of 75 cases.

J. Pediat. Surg. - 2 - 402 - 1967.

Di MARCO et al.

Daunomycin....

Proc. of the Amer. Assoc. for Cancer Res. - 6 - 64 - 1965.

MASSON J.K. et al.

Embryonal RMS of the head and neck. Report on 88 cases.

Am. J. Surg. - 110 - 585 - 1965.

MASSON

Traité des tumeurs humaines in 8 chez MALOINE Edit. PARIS - 1956

de MEDICI A. et al.

Su di un caso di RMS del muscolo psoas.

Minerva chirurgical - 25 - 19-29 - 1970.



MIKULOWSKI P. et al.

Alveolar RMS

Acta Path. Microbiol. Scand. - 75 - 282-290 - 1969.

MONTAGNIER J. et al.

Chimiothérapie sous circulation extra-corporelle et chimiothérapie artérielle.

Bulletin du cancer - 51 - 347-354 - 1964.

MOORE O. et al.

Embryonal RMS of the head et neck

Cancer - 12 - 69-73 - 1959.

MOORE J.P.

RMS : its dissemination and response to radiation.

Virginia M. Monthly - 76 - 234 - 1949.

PACK G.T. et al.

Tumors of the soft somatic tissues : a clinical treatise.

New-York - 1958 - Paul B. Hoeber.

PADOVANI P.

Orientation pratique du diagnostic des fractures pathologiques chez l'adulte.

Revue Praticien - 16 - 3477-3489 - 1966.

PALUMBO L.T. et al.

RMS of the thigh. Report of a case.

Arch. Surg. - 60 - 806 - 1950.

PAPAIONNAU A.N. et al.

RMS of the buttock producing hypoglycemia.

Ann. Surg. - 161 - 553 - 1965.

PARIETTI R. et al.

RMS du cordon spermatique.

Ann. Med. de NANCY - 10 - 525-530 - 1971.

PARSONS A.G. et al.

RMS of skeletal muscle.

Am. J. Surg. - 89 - 393 - 1965.

PARRON R.B. et al.

RMS clinical and pathological features comparison with human fetal and embryonal muscles.

Surgery - 52 - 572-584 - 1962.

PAYAN H.

RMS of the ovary

Obst. and Gynec. - 26 - 393-395 - 1965.

Mac PEAK C.J. et al.

Non-pancreatic tumors associated with hypoglycemia

Ann. Surg. - 93 - 1019 - 1966.



PEARLMAN C.K. et al.  
Intrascrotal RMS case report.  
J. Urol. - 83 - 303-304 - 1960.

PEREZ-TAMAYO et al.  
RMS of the head and neck in children. Place of radiotherapy.  
Radiolo. Clin. - 33 - 307-318 - 1964.

PACK G.T.  
End résultats in the treatment of sarcomata of the soft tissues  
J. Bone et Joint Surg. - 36A - 241 - 1954.

PERRY H. et al.  
Radiation therapy in the palliative management of soft tissue  
sarcomas.  
Cancer - 468 - 1955.

MOSTOFI F.K. et al.  
Polypoid RMS (sarcoma botryoïdes) of the bladder in children.  
J. Urol. - 67 - 681 - 1952.

MOULONGUET et POLLOSSON  
Rapport du XLIIème Congrès Français de Chirurgie - 1938.

MURRAY M.R. et al.  
Demonstration of the formation of reticulin by schwannian  
tumor cells in vitro.  
Am. J. Path. - 18 - 585 - 1942.

MYERS E.N. et al.  
RMS of the middle ear.  
Ann. Otol. - 77 - 949-958 - 1968.

Mac NEER G.P. et al.  
Effectiveness of radiation therapy in the management of sar-  
coma of the soft somatic tissues.  
Cancer - 22 - 391 - 1968.

NELSON A.J.  
Embryonal RMS : report of 24 cases and study of the effective-  
ness of radiation therapy upon the primary tumor.  
Cancer - 22 - 64 - 1968.

NORTON H.J.  
Cross striations and identification of orbital RMS.  
Amer. J. Ophtal. - 60 - 55-62 - 1966.

OLURIN O.  
Robital RMS in pregnancy  
Cancer - 24 - 1013-1016 - 1969.

ORLANDI G.  
Contributo casistico alla istomorfologia dei mioblastomi e  
RMS  
L'ospedale Maggiore - 60 - 657-674 - 1965.



OTH D. et al.

Action d'une inoculation de BCG à des hybrides FI sur le phénomène de préférence syngénique, présenté par certaines tumeurs isologues.

C.R. Soc. de Biol. de NANCY - séance du 21 Juin 1966.

PACK G.T. et al.

Pararectal RMS : report of two cases.

Dis. Colon et Rectum - 6 - I - 1963.

PACK G.T. et al.

RMS of skeletal muscle : report of 100 cases.

Surgery - 32 - 1023 - 1952.

PHELAN J.T. et al.

RMS

Surgery - 52 - 585-591 - 1962.

PHELAN J.T. et al.

Hemipelvectomy for the management of soft tissue tumors of the lower extremities.

Am. J. Surg. - 107 - 604 - 1964.

PINKEL D.

RMS (Editorial)

J.A.M.A. - 175 - 319 - 1961.

PINKEL D. et al.

RMS in children

J.A.M.A. - 175 - 293 - 1961.

POGOGEFF I.A. et al.

Regeneration of adult mammalian skeletal muscle in vitro.

Science - 101 - 174 - 1945.

PORTERFIELD J.F. and ZIMMERMAN J.E.

RMS of the orbit. A clinico-pathologic study of 55 cases.

Arch. path. Anat. - 335 - 329 - 1962.

POSTOLOFF A.V. et al.

RMS of the parotid gland.

Cancer - 9 - III6-III9 - 1956.

POTENZA D.A. et al.

RMS of the hand

J. Bone and Joint Surg. - 43 A - 700-708 - 1961.

POTTER G.D.

Embryonal rhabdomyosarcoma of the middle ear in children

Cancer - 19 - 221 - 1966.

PRATT C.B. et al.

Multimodal therapy of childhood RMS

Proc. Amer. ASS. Cancer. Res. - 12 - 1971.



- PRATT C.B.  
Response of childhood RMS to combination chemotherapy  
J. of Pediatrics - 74 - 791-794 - 1969.
- QUENU M.L.  
RMS du rein droit  
Journal d'urologie - 69 - 263-266 - 1963.
- RAKOV A.I.  
Malignant RMS of skeletal musculature  
Am. J. Cancer - 30 - 455 - 1937.
- RAVICH L. et al.  
Pure testicular RMS  
J. Urol. - 94 - 596-599 - 1965.
- REESE A.B.  
Tumors of the eye.  
New-York - 1951 - Paul B. Hoeber.
- RIGBY C.C.  
RMS The pathology of RMS in children.  
Proc. Roy. Soc. Med. - 59 - 411-412 - 1966.
- RIOPELLE J.S. et THERIAULT J.P.  
Sur une forme méconnue de sarcome des parties molles le RMS  
alvéolaire.  
Annales d'ana. Path. - I - 88-III - 1956.
- RODRIGUEZ L.A. et al.  
RMS of larynx  
Laryngoscope - 80 - 1733-1739 - 1970.
- ROMIEU C. - PRATT et al.  
Désarticulation et amputation inter-ilio-abdominale. Tech-  
nique et résultats - Etude de 7 observations.  
Chirurgie - 96 - 819-828 - 1970.
- ROMIEU C. et al.  
Traitement des sarcomes des tissus mous des membres.  
Montpellier Chirurg. - 12 - 385-395 - 1966.
- ROTHENBERG A.J. et al.  
Unusual manifestations of RMS  
Arch. Intern. Med. - 118 - 446-448 - 1966.
- RUBENFELD S. et al.  
Amer. J. Roentgen. - 108 - 342-347 - 1970.
- SAMUELS L.D.  
Estimation of spleen weight from posterior radioisotope scans.  
J. Canad. Ass. Radiol. - 20 - 192-193 - 1969.



SCHURING A. et al.  
Malignant ear polyps in children.  
Arch. Otolaryng. - 84 - 416-417 - 1966.

SCHWEISGUTH O. et al.  
Les sarcomes du sinus uro-génital chez l'enfant.  
Sem. Hôpit. Ann. Ped. - 88 - 462-469 - 1959.

SHARP W.C. et al.  
Sarcoma botryoides (embryonal RMS of the anus).  
Am. J. Dis. Child. - 97 - 845 - 1959.

SEABURY J.C. Jr  
Renal RMS  
J.A.M.A. - 201 - 1043 - 1967.

SHIEBER W. et al  
An experience with sarcomas of the soft tissues in adults.  
Surgery - 52 - 295 - 1962.

SHUANGSHOTI S. et al.  
Primary RMS of cerebellum - Necropsy report.  
Cancer - 22 - 367-371 - 1968.

SIEGEL J.  
Sarcoma of the prostate : a report of 4 cases and a review  
of current therapy.  
J. Urol. - 89 - 78 - 1963.

SOULE E.H. et al.  
Soft tissue sarcomas of infants and children. A clinicopa-  
thologic study of 135 cases.  
Mayo Clinic Proc. - 43 - 313-326 - 1968.

STOBBE G.D. - DARGEON H.W.  
Embryonal RMS of the head and neck in children and adolescents  
Cancer - 3 - 826-836 - 1950.

STOUT A.P.  
Tumors of the soft tissues  
Atlas of tumor pathology sect II fase V.  
Washington DC Armed forces institute of pathology - 1953.

STOUT A.P.  
RMS of skeletal muscles  
Ann. Surg. - 123 - 447-472 - 1946.

SURMONT J. et al.  
Examen radiologique des tumeurs des parties molles.  
Presse Med. - 44 - 8 Octobre 1960.



SUTOW W.W. et al.  
Vincristine sulfate therapy in children with metastatic soft  
tissue sarcoma.  
Pediatrics - 38 - 465-472 - 1966.

SUTOW W.W.  
CYCLOPHOSPHAMID (NSC. 26271) in Wilm's tumor and RMS  
Cancer chemother. rev. - 5I - 207-209 - 1967.

SUTOW W.W. et al.  
Prognosis in childhood RMS  
Cancer - 25 - 1384-1390 - 1970.

TALLAL L. et al.  
E. Coli L. asparaginase in the treatment of leukemia and so-  
lid tumors in I3I children.  
Cancer - 25 - 306-320 - 1970.

TAN C.T.C. et al.  
The effect of Actinomycin D on cancer in childhood.  
Pediatrics - 38 - 465 - 1966.

TAN C. et al.  
Effetto della daunomicina e della daunomicina associata a  
prednisone nella leucemia e nelle neoplasie maligne dell' in-  
fanzia.  
Aggiornamenti clinicoterapeutici. pp 217-240 - 1967.

TAN C. et al.  
Daunomycin an antitumor antibiotic in the treatment of  
neoplastic disease.  
Cancer - 20 - 333-353 - 1967.

TANAKA T. et al.  
Three cases of RMS originated from relatively unusual sites.  
Acta pathologica Japonica - 20 - 103-110 - 1970.

THORBJARNARSON B.  
Sarcomata at the New-York hospital.  
Arch. Surg. - 82 - 489 - 1961.

F. Oliveira TORRES et al.  
RMS da lingua  
Rev. Portuguesa estom. - 8 - 87-95 - 1967.

ULFELDER H. et al.  
Sarcoma botryoïdes vaginae; complete excision of tumor in  
infant by combined abdominal perineal approach.  
S. Clin. North America - 27 - 1240 - 1947.

VANKEMMEL B. et al.  
La chimiotherapie des cancers par voie locale.  
La Clinique - 64 - 93-103 - 1969.



VARET B. et al.

Rôle de l'immunité dans le rejet des tumeurs induites par le virus MSV, effet des sérums antithymocytes.

Int. J. Cancer - 3 - 727-733 - 1968.

VIETS H.R. et al.

RMS eroding spinal column and compression of spinal cord.

Arch. Path. - 40 - 179 - 1945.

WEBER C.C.

Virchow's Arch. Path. Anat. - 7 - 115 - 1854.

XEISEL W. et al.

Sarcoma of the kidney.

J. Urol. - 50 - 564 - 1943.

WILLIAMS A.O. et al.

RMS of the upper respiratory tract in Abadan, Nigeria.

Brit. J. Cancer - 22 - 12-18 - 1968.

WINTER R.N. et al.

A malignant chest wall sarcoma with bilateral pulmonary metastase a fifteen year survival after multiple radical local excision and resection of bilateral pulmonary metastases and a successful treatment of scoliosis secondary to tumor surgery.

Surgery - 62 - 374-378 - 1967.

WITT M J.

Sarcoma of the vulva.

Proc. Roy. Soc. Med. - 60 - 998-999 - 1967

YONEMOTO R.H. et al.

Combined irradiation, intra-arterial chemotherapy, and surgery for the treatment of sarcomas of the extremities.

Surgery - 61 - 355-360 - 1967.

ZHUDINA A.I. et al.

Recherches expérimentales histologiques et pathologiques-morphologiques sur certains sarcomes des tissus mous.

Vop. Onkol. - 16 - 46-54 - 1970.

~ ~ ~ ~ ~



VU, le Président de Thèse :

VU et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté  
de Médecine de CAEN





